Pr 260 C4 2d ex.

MÉMOIRES
DU
MUSÉUM NATIONAL
D'HISTOIRE NATURELLE

NOUVELLE SÉRIE

Série D, Sciences physico-chimiques

TOME III

FASCICULE 4

Antoine LEFEUVRE

APPLICATIONS DU PHÉNYLTHIOMALONATE D'ÉTHYLE EN SYNTHÈSE HÉTÉROCYCLIQUE

PARIS
ÉDITIONS DU MUSÉUM
38, rue Geoffroy-Saint-Hilaire (V^e^)

1966

MÉMOIRES DU MUSÉUM NATIONAL D'HISTOIRE NATURELLE
Série D, Sciences physico-chimiques. Tome III. Fascicule 1.

APPLICATIONS DU PHÉNYLTHIOMALONATE D'ÉTHYLE EN SYNTHÈSE HÉTÉROCYCLIQUE

par Antoine LEFEUVRE
Laboratoire de chimie appliquée aux corps organisés

SOMMAIRE

INTRODUCTION

CHAPITRE PREMIER

Synthèse des hydroxy-4 coumarines non substituées en position 3

I. — Historique des méthodes de synthèse. 5
II. — Condensation phéno-malonique. 7
III. — Preuves de structures. 10
IV. — Quelques propriétés chimiques des composés obtenus 13

PARTIE EXPÉRIMENTALE 16

CHAPITRE II

Synthèse des hydroxy-4 α pyrones non substituées en position 3

I. — Condensation céto-malonique. 25
II. — Coupure de la liaison carbone-soufre. 26
III. — Synthèse de l'hydroxy-4 paracotoïne. 29
IV. — Synthèse de la yangonine. 31

PARTIE EXPÉRIMENTALE 33

CHAPITRE III

Synthèse des hydroxy-4, oxo-2, dihydro-1,2 quinoléines non substituées en position 3

I. — Nomenclature 41
II. — Historique des méthodes de synthèse. 42
III. — Condensation du phénylthiomalonate d'éthyle avec les amines aromatiques 46

PARTIE EXPÉRIMENTALE 50

CONCLUSIONS GÉNÉRALES 55

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE 57

BIBL. DU MUSÉUM PARIS

Source : MNHN, Paris

Source : MNHN, Paris

INTRODUCTION

Lorsque nous avons voulu généraliser la méthode dite des « condensations thermiques », à la synthèse de molécules à structure α pyronique, nous nous sommes heurtés à des difficultés, provenant du comportement anormal du malonate d'éthyle. En effet dans la condensation de ce malonate avec les phénols, les cétones ou les amines aromatiques, il se produit des réactions secondaires, et on ne parvient généralement pas à isoler les produits attendus. Nous avons alors pensé que la réaction avec le malonate d'éthyle pourrait se faire normalement en employant un malonate substitué par un groupement assez labile pour être coupé ultérieurement. Le greffage d'une liaison carbone-soufre, facilement clivée par le nickel de Raney, semblait pouvoir résoudre ce problème et méritait d'être expérimenté.

Source : MNHN, Paris

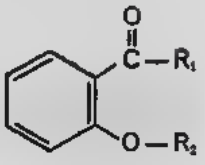
Source : MNHN, Paris

CHAPITRE PREMIER

SYNTHÈSE DES HYDROXY-4 COUMARINES NON SUBSTITUÉES EN POSITION 3

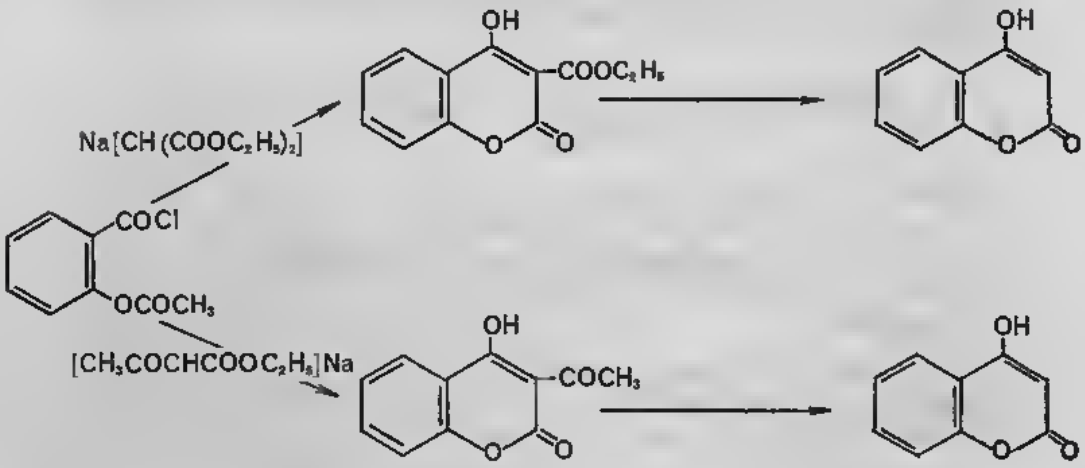
I. — HISTORIQUE DES MÉTHODES DE SYNTHÈSE

A. — *A partir des dérivés de l'acide salicylique*



1° Sous forme de chlorure $R_1 = Cl$; $R_2 = COCH_3$.

Anschutz en 1903 a réalisé la première synthèse de l'hydroxy-4 coumarine, appelée à cette époque « acide benzotétronique », par condensation du malonate d'éthyle sodé avec le chlorure d'aspirine. Après saponification, puis décarboxylation, il obtint l'hydroxy-4 coumarine. L'emploi de l'acétyl-acétate d'éthyle sodé lui a donné le même résultat avec comme intermédiaire l'acétyl-3, hydroxy-4 coumarine.



Par la suite il a généralisé la méthode aux dérivés substitués sur le noyau benzénique [*1*].

Cependant, malgré ce perfectionnement, la méthode semble peu intéressante à cause de la préparation difficile des matières premières et des faibles rendements obtenus. Pourtant elle a pu être appliquée avec succès à la synthèse de la thio-1 hydroxy-4 coumarine [*2*].

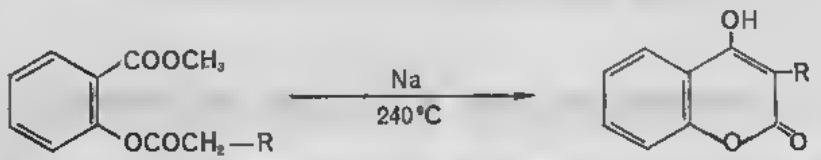
2° Sous forme d'ester méthylique de l'acide acétyl-salicylique.

$$R_1 = OCH_3; \quad R_2 = CO—CH_2—R$$

C'est la méthode de Pauly et Lockemann. C'est une condensation interne de la molécule d'acétyl-salicylate de méthyle en présence de sodium [*3*].

Source : MNHN, Paris

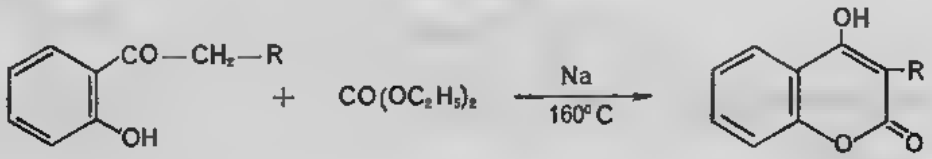
Les rendements, très faibles à l'origine, ont été considérablement augmentés par les travaux entrepris indépendamment, d'une part, par MENTZER et MEUNIER (60 % dans certains cas) utilisant des quantités de sodium doubles de ce que requiert la théorie, d'autre part, par STAHMANN et LINK (36 %) qui ont diminué l'importance des réactions secondaires dues au sodium en répartissant celui-ci dans un milieu inerte de paraffine [*4,5*].



Un procédé analogue appliqué aux esters acyl-anthraniliques est devenu une des méthodes de préparation principale des oxo-2 dihydro-1,2 quinoléines [*53*].

B. — *A partir des ortho-hydroxyacétophénones*

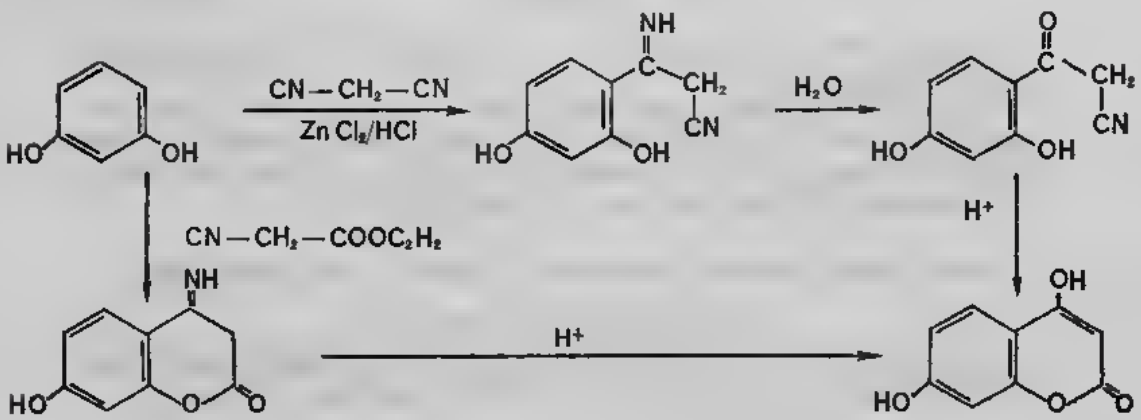
La méthode de BOYD et ROBERTSON, qui préconise l'action du carbonate d'éthyle sur des ortho-hydroxyacétophénones, en présence de sodium en poudre, est très générale et les rendements sont excellents, sauf dans le cas des polyhydroxyacétophénones [*6*].



C. — *A partir des phénols ou de leurs dérivés*

1° Polyphénols.

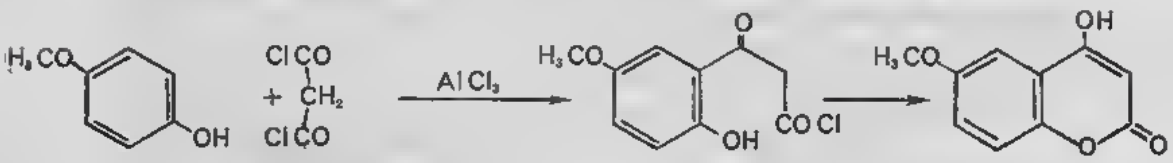
La réaction de HOESCH a permis à SONN de préparer des polyhydroxy coumarines en partant, soit du malonitrile, soit du cyanacétate d'éthyle, de la façon suivante [*7, 8*] :



Source : MNHN, Paris

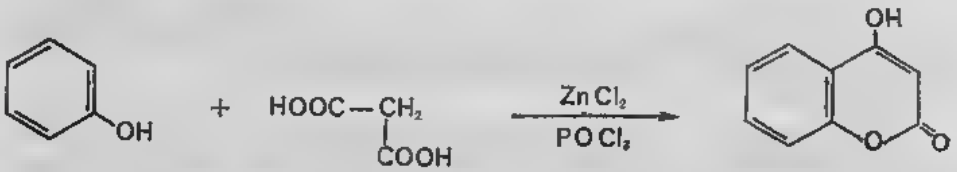
2° Esters méthyliques de phénols.

GARDEN, en condensant le chlorure de malonyle avec les phénols alkylés, obtient directement des coumarines méthylées en diverses positions sur le noyau benzénique [*9*] :



3° Phénols divers.

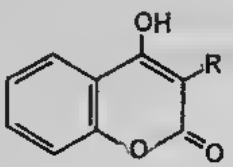
En reprenant la méthode que ZIEGLER et GELFERT avaient appliquée à la synthèse des quinoléines, SHAH et BOSE condensent l'acide malonique avec un dérivé phénolique, au moyen du mélange déshydratant $Cl_2Zn/POCl_3$ [*10*].



II. — CONDENSATION PHÉNO-MALONIQUE

Parmi les diverses méthodes de synthèse des hydroxy-4 coumarines décrites dans la littérature, la plus simple consiste à chauffer un phénol avec un ester malonique de structure déterminée. Il est ainsi possible d'accéder en une seule étape au composé cherché avec des rendements variables allant de 20 à 90 % selon les cas.

A C



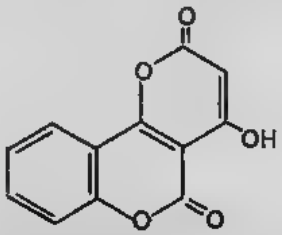
D

Cependant, cette réaction de condensation thermique ne s'effectue qu'avec des malonates monosubstitués dans lesquels le radical R correspond à un alkyle, un aryle, ou encore un aralkyle [*11*, *12*]. Quand on essaie de

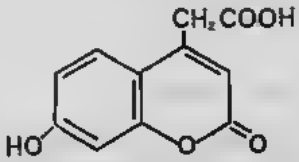
Source : MNHN, Paris

la généraliser à la synthèse de l'acide benzo-tétronique (D, R = H) ayant un hydrogène mobile en position 3, deux cas peuvent se présenter :

1. Le composé cherché, s'il se forme, réagit instantanément avec le malonate, toujours en excès dans le milieu, en donnant naissance à une pyrono-coumarine du type I [*13*, *14*].



(I)

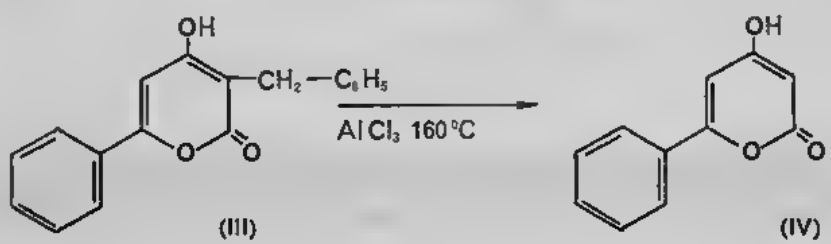


(II)

2. L'orientation de la réaction peut être complètement différente et aboutir à un acide coumarine acétique (*II*), ce qui se produit en particulier avec la résorcine et en présence d'éthylate de sodium [*15*].

Aussi, seules les méthodes classiques précédemment décrites étaient jusqu'ici utilisables en vue d'accéder aux hydroxy-4 coumarines non substituées en position 3. En raison de la réactivité très élevée dont sont douées ces dernières substances, qui se prêtent à la préparation de multiples molécules hétérocycliques parmi lesquelles les dérivés bis-méthyléniques et les produits d'addition du type MICHAEL méritent une mention particulière, nous avons pensé que l'élaboration d'un mode de synthèse de ces composés, par condensation thermique, devait présenter un certain intérêt.

N'ayant pas pu atteindre ce but par la voie normale, nous avons essayé d'y arriver indirectement en synthétisant des coumarines présentant une certaine fragilité au niveau de la liaison reliant le carbone N° 3 au substituant R. Dans ces conditions, la scission ultérieure de ce radical et son remplacement par un atome d'hydrogène pourraient être une façon de résoudre ce problème. Une telle manière d'opérer est d'ailleurs conforme à un principe général de la synthèse organique. Dés 1958, conformément à ce principe, ZIEGLER avait trouvé que la benzyl-3, hydroxy-4, phényl-6, α pyrone (III) peut être débenzylée en (IV) par le chlorure d'aluminium à 160 °C [*16*]. Mais cette scission, dont le rendement est relativement faible n'a pas encore été jusqu'ici appliquée d'une façon générale aux benzopyrones; d'autre part le chlorure d'aluminium attaque certains groupements fonctionnels (méthoxyles, dioxy-méthylènes, etc.) fréquents dans les composés naturels.



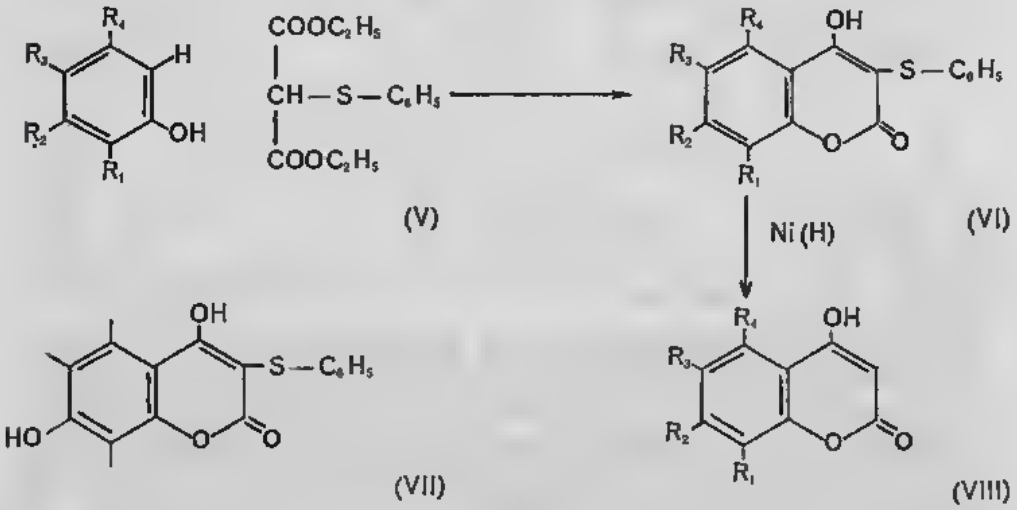
(III) (IV)

Source : MNHN, Paris

En raison de ces données, nous avons pensé que la syntbèse d'hydroxy-4 coumarines substituées en 3 par un groupement S-C_6H_5 devait aboutir, en tbéorie tout au moins, à une solution satisfaisante du problème posé.

En effet la méthode très élégante de Bougault, Cattelain et Chabrier [*17*] permet la rupture de la liaison carbone-soufre dans des conditions particulièrement douces [*18*]. Cette méthode très générale a donné lieu à de nombreuses applications synthétiques, surtout depuis 1954, date à laquelle Buu-Hoi et Coll. [*19*], puis Badger et Coll. [*20*] ont décrit leurs premières recherches sur la synthèse d'acides gras ramifiés, par désulfuration de dérivés thiophéniques convenablement substitués.

En ce qui concerne la solution du problème particulier qui nous intéresse, nous avons choisi comme réactif le pbénylthiomalonate d'éthyle (V) qui est relativement stable et dont le point d'ébullition est suffisamment élevé pour permettre le chauffage à 250° C, c'est-à-dire à la température exigée dans certains cas pour la condensation thermique.



Ainsi la résorcine nous a permis de préparer la dibydroxy-4,7 phénylthio-3 coumarine (VII) qui se forme en deux heures avec un rendement de 25 % sans qu'il soit nécessaire d'opérer à une température supérieure à 160° C dans ce cas particulier. Traité par le nickel de Raney en milieu aqueux et à l'ébullition ce composé a effectivement subi une hydrogénolyse au niveau de la liaison entre le soufre et le carbone en position 3 de l'hétérocycle. Il a été ainsi possible d'obtenir la dihydroxy-4,7 coumarine avec un rendement presque quantitatif. Ce composé s'est révélé être identique à un échantillon de référence préparé par D. Molho [*21*] selon une technique connue. Il est tout à fait remarquable de noter à cette occasion que la condensation du phénylthiomalonate d'étbyle et de la résorcine aboutit exclusivement à un dérivé 4,7 dihydroxylé, alors que le benzylmalonate d'étbyle conduit dans les mêmes conditions à l'analogue 4,5 dihydroxylé correspondant [*22*], avec un rendement quasi quantitatif, comme l'a prouvé récemment C. Deschamps [*23*].

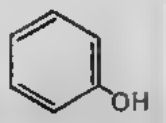
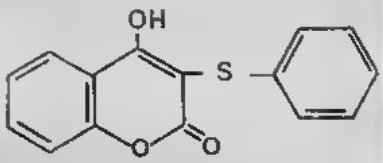
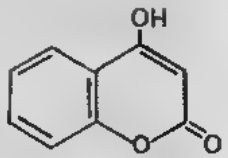
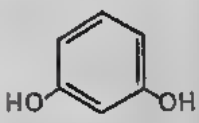
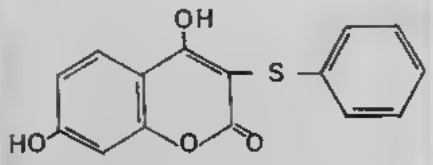
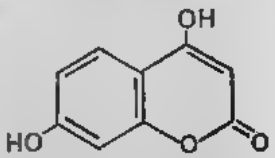
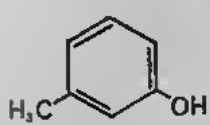
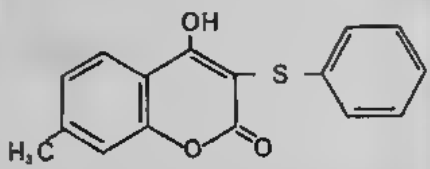
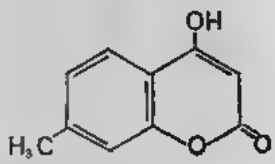
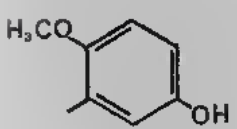
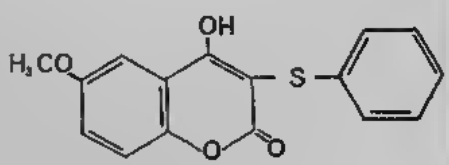
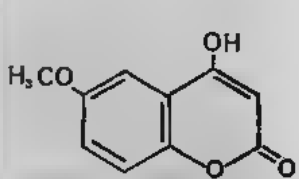
La nouvelle méthode de synthèse des hydroxy-4 coumarines, que nous venons ainsi de décrire semble, être très générale, puisque tous les phénols

Source : MNHN, Paris

qui ont été jusqu'ici soumis à la condensation ont abouti aux composés cherchés avec des rendements variables selon la structure et la position des substituants.

Les résultats sont rassemblés dans les tableaux pages 10 et 11.

III. — PREUVES DE STRUCTURES

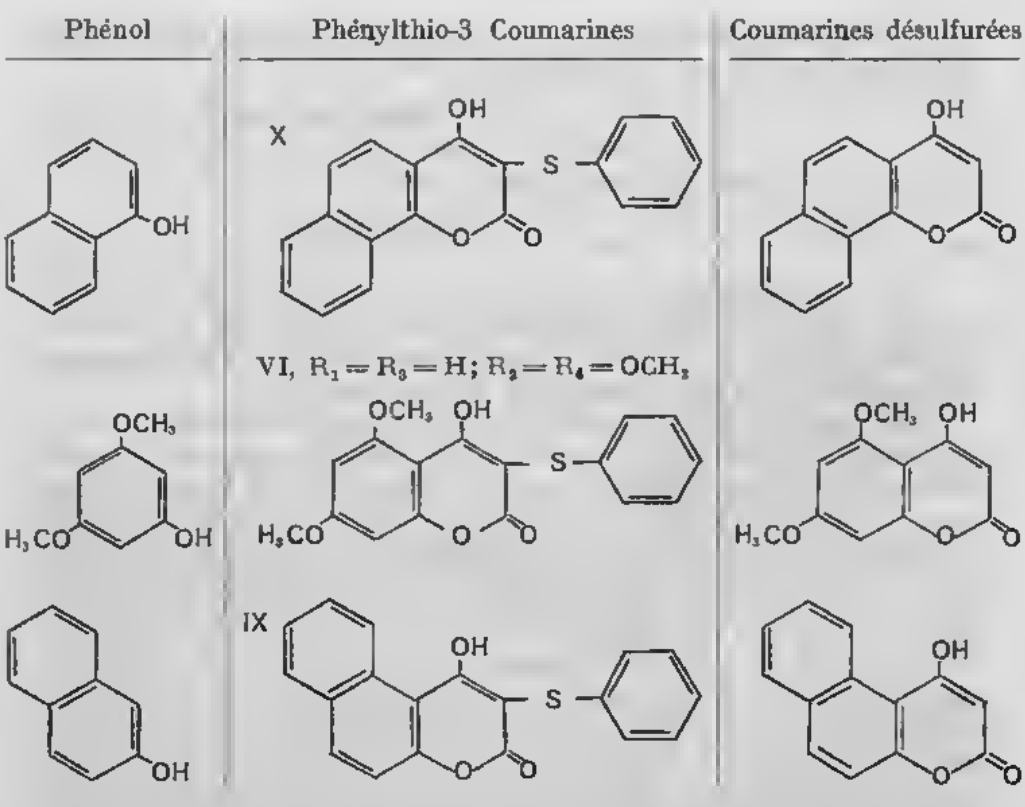
Phénol	Phénylthio-3 Coumarines	Coumarines désulfurées
	VI, $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$ 	
	VI, $R_1 = R_3 = R_4 = H$; $R_2 = OH$ 	
	VI, $R_1 = R_3 = R_4 = H$; $R_2 = CH_3$ 	
	VI, $R_1 = R_2 = R_4 = H$; $R_3 = OCH_3$ 	

Toutes les coumarines portant le radical phénylthio en position 3 forment un ensemble de produits qui étaient jusqu'alors inconnus et dont il fallait préciser la structure.

1° Acidité.

A cause du caractère acide nettement marqué de l'hydroxyle en 4, ces composés sont solubles dans une solution aqueuse de bicarbonate de

Source : MNHN, Paris



sodium à 5 %, lentement à froid et plus facilement à chaud. Ils reprécipitent après acidification par de l'acide chlorhydrique dilué. Cette propriété des hydroxy-4 coumarines est mise à profit lors de la purification des produits de condensation thermique. En effet, comme l'a imaginé Molho, il suffit de laver la solution alcaline avant acidification, par de l'éther, pour enlever toute trace de phénol ou de phénylthiomalonate d'éthyle qui n'ont pas réagi [*24*, *25*].

2° Désulfuration.

Comme nous l'avons dit précédemment, la méthode de désulfuration employée est celle de Bougault, Cattelain et Chabrier. Elle consiste à chauffer dans un solvant approprié le sulfure organique avec du nickel de Raney.

Selon Bougault, il y a d'abord formation d'un composé organique du nickel :

$$RSH + Ni \longrightarrow RS-Ni-SR + H_2$$

puis, destruction de cette combinaison avec formation de sulfure nickeleux.

En fait, il est reconnu à présent [*26*, *27*] que la première étape de toute désulfuration avec le nickel de Raney comporte une chimisorption de l'atome de soufre sur la surface du catalyseur. La réaction est suivie par la scission de la liaison carbone-soufre donnant naissance à des radicaux

Source : MNHN, Paris

libres. Ceux-ci peuvent alors subir une hydrogénation, ou une recombinaison entre eux, comme le montre le schéma ci-dessous :

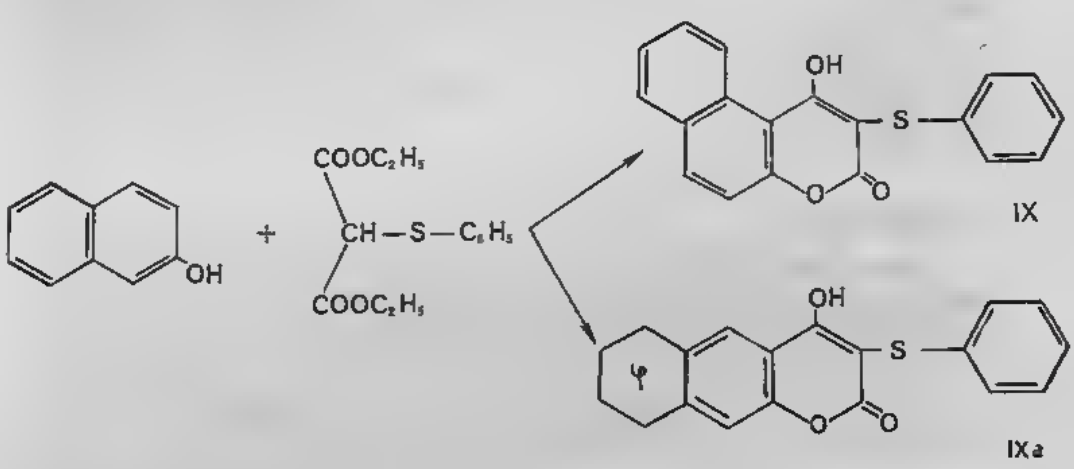
$$R-S-R' \xrightarrow{Ni\ (H)} R + R' \begin{cases} \nearrow RR + RR' + R'R' & (II) \\ \searrow RH + R'H & (I) \end{cases}$$

Lors de la désulfuration des produits qui nous intéressent, nous avons remarqué que la réaction se faisait principalement par la voie I, c'est-à-dire par hydrogénolyse, et nous n'avons jamais isolé de phényl-3 coumarine qui serait alors obtenue par recombinaison des radicaux libres.

La technique que nous avons employée, consiste à chauffer à reflux la phénylthio-3 coumarine dans de l'eau distillée, en ajoutant le nickel de Raney (4 fois le poids de substance à désulfurer), en une seule fois. Après un quart d'heure d'ébullition, on filtre le nickel de Raney sur verre fritté et il suffit d'acidifier le filtrat par une goutte d'acide chlorhydrique concentré, pour faire cristalliser l'hydroxy-4 coumarine. En épuisant le nickel de Raney resté sur le filtre 4 ou 5 fois par de l'eau bouillante, on arrive ainsi à des rendements presque quantitatifs.

L'identification par spectrophotométrie infra-rouge et par point de fusion du mélange de ces coumarines non substituées en position 3, avec des échantillons authentiques, nous a permis à coup sûr de justifier la structure de nos produits de condensation.

Cependant, dans le cas du β naphtol, il pouvait se former *a priori* deux isomères. En effet, nous pouvions nous attendre à obtenir l'hydroxy-4 phénylthio-3, benzo-5, 6 coumarine, ou l'hydroxy-4, phénylthio-3, benzo-6,7 coumarine (IX ou IX*a*).

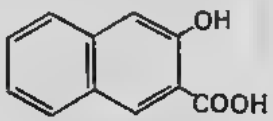


C'est en position 5,6 que se condense le β naphtol avec l'éthoxyméthylène malonate d'éthyle [*28*]. Mais d'après Vercier le phényl malonate d'éthyle donnerait naissance à un composé 6,7. La preuve de structure qu'il apporte consiste à synthétiser le composé 5,6 par la méthode de Boyd Robertson, puis à montrer par point de fusion mélangée qu'il est

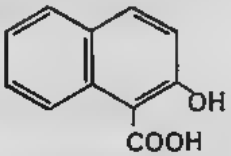
Source : MNHN, Paris

différent du sien. Il est vrai que l'auteur reconnaît n'avoir apporté aucune preuve définitive à ce problème. En effet, la coupure de ces coumarines par fusion alcaline, qui permet, à partir de la phényl-3 coumarine d'obtenir l'acide salicylique correspondant, n'a pas pu être effectuée dans ces cas particuliers. Les produits ont carbonisé [25].

Voulant résoudre ce problème dans le cas des phénylthio-3 coumarines, nous avons été amenés à considérer les produits de dégradation de ces deux isomères. Par coupure oxydante de ces deux produits les deux acides naphtoïques suivants peuvent se former :



F = 156-157 °C
correspondant à la position 5,6



F = 222-223 °C
correspondant à la position 6,7

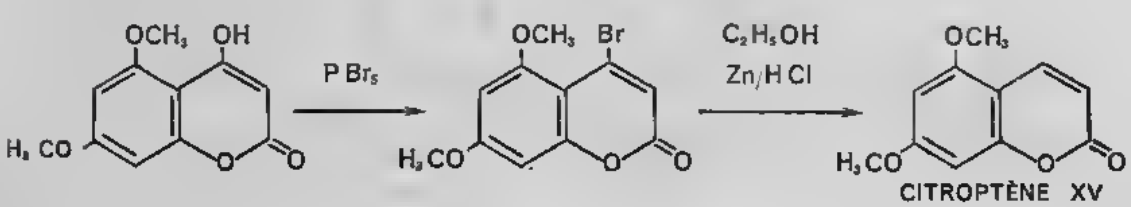
Ayant déjà travaillé sur l'oxydation des phénylthio coumarines en sulfoxydes et sulfones, au moyen de l'eau oxygénée, nous nous étions aperçus qu'une oxydation trop brutale les transformait en acide salicylique correspondant. Nous avons donc appliqué cette méthode pour résoudre notre problème.

Par oxydation brutale de la coumarine provenant de la condensation du β naphtol et du phénylthiomalonate d'éthyle, nous obtenons un produit donnant une réaction positive au perchlorure de fer et ayant un point de fusion de 155 °C avec décomposition. La position du noyau benzo est donc bien en 5,6 et l'on peut dire que le β naphtol donne par condensation thermique avec le phénylthiomalonate d'éthyle, l'hydroxy-4, phénylthio-3, benzo-5,6 coumarine (IX).

IV. — QUELQUES PROPRIÉTÉS CHIMIQUES DES COMPOSÉS OBTENUS

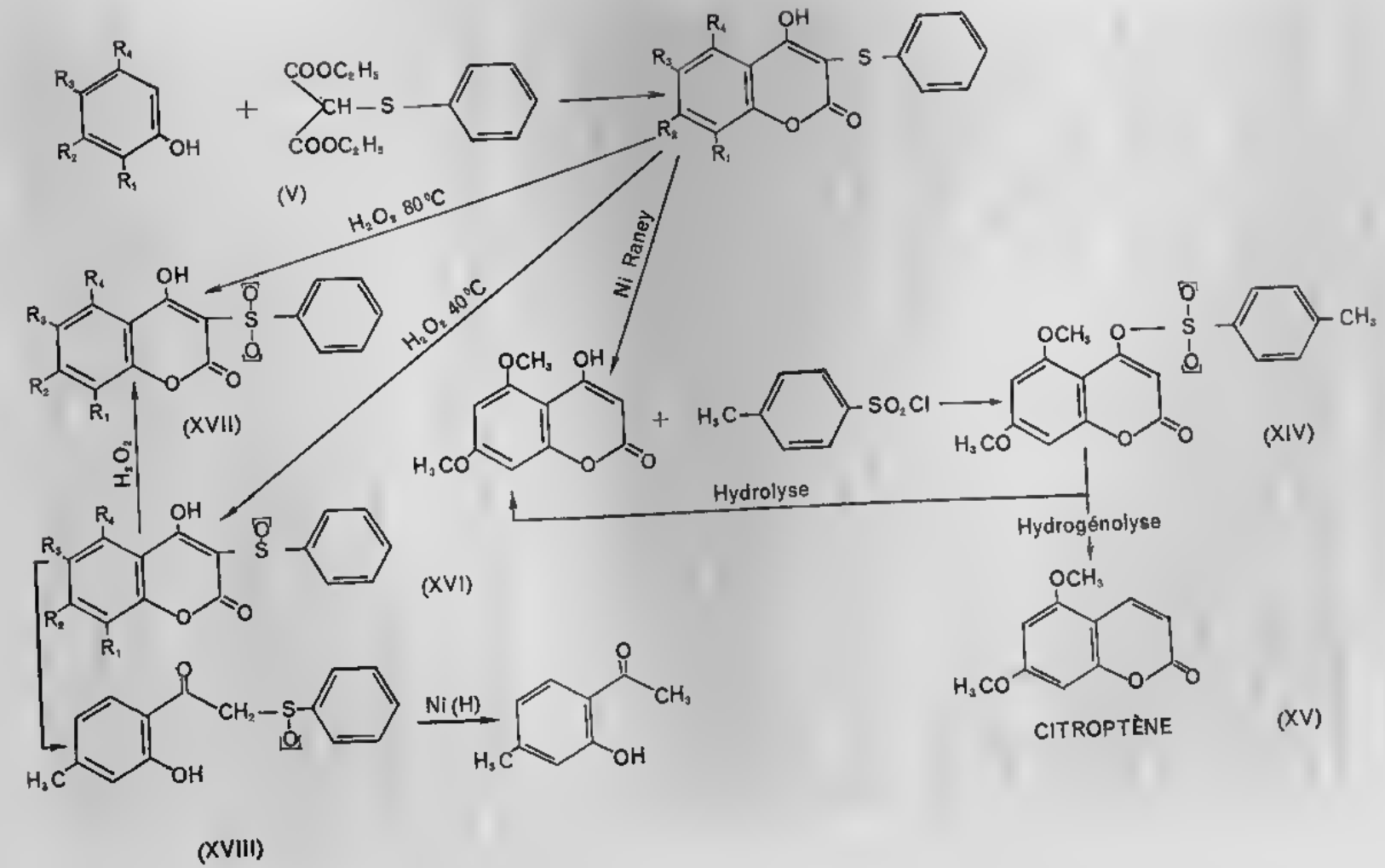
1° Transformation en coumarine naturelle.

Plusieurs des hydroxy-4 coumarines que nous avons ainsi synthétisées peuvent être considérées comme des précurseurs de coumarines naturelles. En effet, la seule différence est qu'elles possèdent un groupement hydroxylé en position 4. Pour enlever cet hydroxyle, il existe à notre connaissance deux méthodes :



CITROPTÈNE XV

Source : MNHN, Paris



Source : MNHN, Paris

— la première en date est celle d'Anschutz [*29*], qui consiste, dans une première étape, à le remplacer par un atome de chlore ou de brome, puis à couper la liaison carbone-halogène par la poudre de zinc en milieu chlorhydrique.

Cette méthode donne de moins bons résultats, lorsqu'il y a un substituant en position 3 de l'hétérocycle;

— la seconde est celle de Molho et Gerphagnon [*28*]. Il y a tout d'abord tosylation de cet hydroxyle, puis hydrogénolyse comme pour l'enlèvement d'un halogène. C'est par cette dernière méthode que nous avons obtenu la diméthoxy-5,7 coumarine ou Citropène (voir tableau, page 44).

2° Oxydation et coupure des phénylthio-3 coumarines.

Par oxydation ménagée des hydroxy-4, phénylthio-3 coumarines, nous avons pu obtenir les sulfoxydes et sulfones correspondants.

En traitant l'hydroxy-4, méthyl-7, phénylthio-3 coumarine par de l'eau oxygénée à 30 %, dans l'acide acétique, à 40 °C, on obtient rapidement le dérivé mono-oxygéné correspondant. Ce dernier peut à son tour être oxydé en dérivé di-oxygéné ou sulfone.

En essayant de couper la liaison lactonique de ces coumarines dans un mélange d'éthanol et d'acide chlorhydrique [*31*], nous nous sommes aperçus que la dégradation se faisait avec de très mauvais rendements, puisque, après 10 heures de chauffage à l'ébullition, nous avons retrouvé le produit de départ inchangé. En reprenant ces travaux après avoir modifié la méthode (remplacement de l'éthanol par de l'acide acétique) nous avons obtenu, après 18 heures de chauffage, les mêmes résultats.

La coupure des sulfoxydes s'est faite avec de bien meilleurs rendements et nous avons pu obtenir une ortho-hydroxy cétone d'un type nouveau : l'hydroxy-2, méthyl-4, ω phényl-sulfinyl-1, acétophénone (voir tableau p. 44).

Source : MNHN, Paris

PARTIE EXPÉRIMENTALE

(V) Phénylthiomalonate d'éthyle $C_{13}H_{16}O_4S$.

100 g d'acide phénylthio-acétique ont été estérifiés dans 90 g de toluène anhydre, en présence de 150 g d'éthanol anhydre et de 1 g d'acide para-toluène sulfonique, selon une technique générale décrite dans la littérature [*32*]. Toutes les heures, le mélange azéotropique qui a distillé dans un séparateur, est éliminé. Après 4 heures de chauffage à 115 °C au bain d'huile, l'estérification est terminée. On continue le chauffage de façon à éliminer la plus grande partie de l'éthanol et du toluène. Le mélange réactionnel est repris par de l'éther et l'ensemble est lavé par une solution de bicarbonate de sodium à 5 % dans une ampoule à décantation. Après plusieurs lavages à l'eau distillée, la solution éthérée est séchée sur du sulfate de sodium anhydre, puis distillée sous pression réduite. L'ester éthylique, ainsi obtenu avec un rendement de 85 %, bout à 162 °C sous une pression de 20 mm de mercure.

Cet ester est traité par de l'oxalate d'éthyle dans l'éther anhydre en présence d'éthylate de sodium sec, selon Huntress et Olsen [*33*]. Le mélange coloré en jaune est chauffé à reflux jusqu'à sa prise en masse qui se produit entre 15 minutes et une heure après le début de l'opération. Le précipité jaune formé est lavé à l'éther anhydre, puis traité conformément à la technique de la littérature. Il y a cependant lieu de noter que les auteurs qui ont effectué cette opération avant nous, ont abandonné le mélange réactionnel au reflux pendant 22 heures sans observer de précipitation. D'après nos observations, cette durée peut donc être considérablement réduite à condition d'avoir recours à des réactifs parfaitement anhydres.

Le phénylthiomalonate d'éthyle bout à 203-205 °C sous une pression de 23 mm de mercure. Rdt. = 90 %

$$n_D^{24,5} = 1{,}5207.$$

L'appareil dans lequel nous réalisons ces condensations thermiques se compose d'un petit ballon de 75 cm³ en forme de poire, avec entrée d'azote, surmonté d'un déflegmateur à eau dont le rôle est de condenser les vapeurs des produits de réaction et de laisser passer celles d'éthanol qui se forment. La libération de traces de thiophénol au cours de ces synthèses n'est malheureusement pas évitable. On y remédie en partie en adaptant après le flacon récepteur d'éthanol, un barboteur contenant de la soude diluée. Le rôle de l'azote est triple : agiter la masse réactionnelle, entraîner les vapeurs qui se forment, maintenir une atmosphère inerte dans l'appareillage.

Source : MNHN, Paris

Hydroxy-4, phénylthio-3 coumarine $C_{15}H_{10}O_3S$.

(VI, $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$)

13,6 g de phénylthiomalonate d'éthyle et un grand excès de phénol ordinaire, sont chauffés à 260-270 °C au hain métallique pendant 24 heures. Le mélange réactionnel est repris par de l'éther, puis extrait par une solution de hicarhonate de sodium à 5 %. Après acidification par de l'acide chlorhydrique dilué on ohtient avec un rendement de 15 % un produit jaune que l'on recristallise dans l'éthanol.

F = 193-194 °C

Analyse :			
Calc. % :	C 66,67	H 3,73
Tr. :	66,74	3,85

Ultraviolet : maximums à 204.241 et 300 mμ, minimums à 234 et 272 mμ.

Dihydroxy-4, 7, phénylthio-3 coumarine $C_{15}H_{10}O_4S$.

(VI, $R_1 = R_2 = R_4 = H$, $R_3 = OH$)

1,1 g de résorcine et 2,6 g de phénylthiomalonate d'éthyle sont chauffés au hain métallique à 150-160 °C sous un courant d'azote sec pendant deux heures. Pendant le chauffage, il y a cristallisation. Après refroidissement les cristaux formés sont lavés à l'éther, puis dissous dans le hicarhonate de sodium en solution à 5 %. La solution alcaline filtrée est lavée à l'éther. Elle ahandonne après acidification un produit qui est recristallisé dans l'éthanol. Il se présente sous forme d'aiguilles hlanches qui fondent à 270 °C (avec décomposition). Rdt = 25 %.

Analyse :			
Calc. % :	C 62,93	H 3,49
Tr. :	62,56	3,53

Ultraviolet : maximums à 206, 246 et 306 mμ; minimums à 232 et 270 mμ

Dérivé acétylé : $C_{17}H_{14}O_5S$

F = 152-153°C (éthanol)

Analyse :			
Calc. % :	C 61,61	H 3,81
Tr. :	61,71	4,00

Hydroxy-4, méthyl-7, phénylthio-3 coumarine $C_{16}H_{12}O_3S$.

VI ($R_1 = R_3 = R_4 = H$; $R_2 = CH_3$)

Un mélange de 4,3 g de méta-crésol et de 10,4 g d'ester malonique (V) est chauffé pendant 4 heures à 220-230 °C. Par refroidissement le mélange se prend en masse. Les cristaux sont lavés à l'éther, puis on les dissout dans une solution de hicarhonate de sodium à 5 %. Après lavage à l'éther et acidification de la couche aqueuse par de l'acide chlorhydrique dilué, on ohtient

Source : MNHN, Paris

un précipité blanc jaunâtre. Ce précipité est recristallisé dans l'éthanol. On obtient des cristaux en paillettes fondant à 179-180 °C.

Analyse :	Calc. % :	C 67,60	H 4,26
	Tr. :	67,37	4,40

Ultraviolet : maximums à 206, 246 et 304 mμ; minimums à 232 et 268mμ.

Dérivé acétylé : $C_{16}H_{14}O_4S$

F = 145,5-146 °C (éthanol)

Analyse :	Calc. % :	C 66,25	H 4,32
	Tr. :	65,98	4,51

Hydroxy-4, phénylthio-3, benzo-7, 8 coumarine $C_{19}H_{12}O_3S$ (X).

13,6 g de phénylthiomalonate d'éthyle et 7,2 g d'α naphtol sont chauffés à 230-240 °C au bain métallique pendant trois heures. Les cristaux formés après refroidissement sont lavés à l'éther. De l'éther de lavage on extrait encore le reste du produit par une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 5 %. Après acidification de la solution alcaline et filtration, le produit obtenu est ajouté aux cristaux précédents pour être purifié de la manière habituelle. On recueille ainsi 9,5 g de produit purifié et sec. Rdt = 60 %. Recristallisé dans un mélange de méthanol et d'eau ce produit fond à 210-211 °C.

Analyse :	Calc. % :	C 71,25	H 3,78
	Tr. :	71,44	4,05

Ultraviolet : maximums à 214,250 et 324 mμ; minimums à 240, 301 mμ.

Dérivé acétylé : $C_{21}H_{14}O_4S$

F = 174-175 °C (éthanol)

Analyse :	Calc. % :	C 69,61	H 3,89
	Tr. :	69,63	3,75

Hydroxy-4, phénylthio-3, benzo-5, 6 coumarine $C_{19}H_{12}O_3S$ (IX).

En chauffant comme précédemment à 230-240 °C, un mélange de 13,6 g de phénylthiomalonate d'éthyle et de 7,2 g de β naphtol, pendant 3 heures, on obtient un produit qui après purification habituelle est recristallisé dans le mélange méthanol, eau.

Rdt = 30 % F = 195-196 °C

Analyse :	Calc. % :	C 71,25	H 3,78
	Tr. :	70,90	3,70

Source : MNHN, Paris

Ultraviolet : maximums à 200, 230 et 320 mμ; minimums à 221 et 288mμ.

DÉRIVÉ ACÉTYLÉ : $C_{21}H_{14}O_4S$

F = 160 °C

Analyse :	Calc. % :	C 69,61	H 3,89
	Tr. = :	69,50	3,97

Hydroxy-4, méthoxy-6, phénylthio-3 coumarine $C_{16}H_{12}O_4S$.
(VI, $R_1 = R_2 = R_4 = H$, $R_3 = OCH_3$)

0,05 mole de p-méthoxy phénol et 0,05 mole d'ester (V) sont chauffées pendant 4 heures à 220-230 °C. Après refroidissement on reprend la masse réactionnelle par de l'éther, qu'on épuise par une solution saturée de bicarbonate de sodium. Après acidification de cette solution on obtient 1,68 g de produit.

Rdt = 12 % F = 169-170 °C

Analyse :	Calc. % :	C 64,00	H 4,03
	Tr. :	63,75	3,95

Ultraviolet : maximums à 215 (épaulements à 242, 252) et 316 mμ; minimum à 270 mμ.

Hydroxy-4, diméthoxy-5, 7 phénylthio-3 coumarine $C_{17}H_{14}O_5S$.
(VI, $R_1 = R_3 = H$; $R_2 = R_4 = OCH_3$)

9 g de diméthyl phloroglucine et 15,6 g de phénylthiomalonate d'éthyle sont chauffés à 220-230 °C pendant 3 heures. Apres refroidissement le produit est trituré avec de l'éther, puis filtré. Après purification on le recristallise dans un mélange d'acide acétique et d'eau (1/1).

Rdt = 62 % F = 203-205 °C

Analyse :	Calc. % :	C 61,82	H 4,27
	Tr. :	61,89	4,35

Ultraviolet : maximums à 236 et 307 mμ; minimums à 228 et 269 mμ.

DÉRIVÉ ACÉTYLÉ : $C_{19}H_{14}O_6S$

F = 140 °C

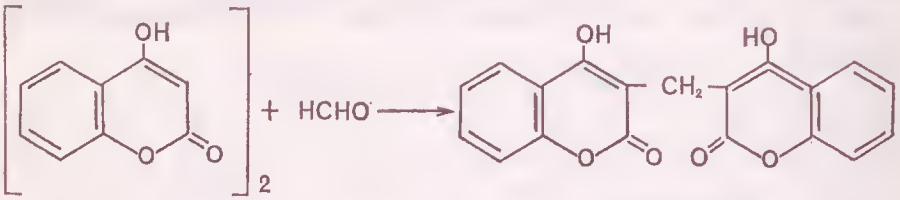
Analyse :	Calc. % :	C 61,29	H 4,33
	Tr. :	61,06	4,18

Source : MNHN, Paris

DÉSULFURATIONS

La désulfuration de toutes ces coumarines ainsi synthétisées se fait de la façon suivante :

— 1 g de produit à désulfurer est chauffé à reflux dans 200 cm³ d'eau distillée, avec 4 g de nickel de Raney activé pour catalyses (prolabo). Après un quart d'heure d'ébullition, la solution est filtrée sur verre fritté. Une légère acidification de cette solution fait cristalliser l'hydroxy-4 coumarine. En épuisant le nickel de Raney 3 ou 4 fois de cette manière, on arrive à des rendements de l'ordre de 95 %. Tous les composés ainsi synthétisés sont soumis au test du doublement moléculaire par le formol. Ce test est positif dans la totalité des cas étudiés. Cette réaction a permis une application importante qui est la synthèse du dicoumarol [*34*].



DICOUMAROL

Cette réaction de doublement est très générale et s'observe pour tous les composés possédant un groupement méthylénique activé (dicétones, esters maloniques, esters acétylacétiques, etc.).

Outre leur intérêt physiologique, ces produits symétriques sont parfois utilisés en synthèse et en analyse :

— l'hydrolyse des esters méthylène bis-maloniques conduit à l'acide glutarique;

— le dimédon permet le dosage des groupements aldéhydiques.

Hydroxy-4 coumarine $C_9H_6O_3$ (VIII, $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$).
$F = 215$ °C (après recristallisation dans l'eau)

Le point de fusion du mélange avec un échantillon authentique n'est pas abaissé.

Les spectres infra-rouge et ultraviolet sont également identiques à ceux que fournit l'hydroxy-4 coumarine de référence (voir spectres p. 24).

Dihydroxy-4, 7 coumarine $C_9H_6O_4$ (VIII, $R_1 = R_3 = R_4 = H$; $R_2 = OH$).

$F = 266$ °C (non abaissé par mélange avec un échantillon authentique préparé par D. Molho).

Spectres infra-rouge et ultraviolet identiques à ceux de l'échantillon de référence.

Hydroxy-4, méthyl-7 coumarine $C_{10}H_8O_3$.
(VIII, $R_1 = R_3 = R_4 = H$; $R_2 = CH_3$)

F = 218°C (composé nouveau) (voir spectre p. 24).

Analyse : Calc. % : C 68,18 H 4,58
Tr. : 68,46 4,53

Hydroxy-4, benzo-7, 8 coumarine (XII) $C_{13}H_8O_3$.

F = 280 °C (avec décomposition) 256-258 °C (Anschutz)

Analyse : Calc. % : C 73,58 H 3,80
Tr. : 73,85 3,69

Hydroxy-4, benzo-5, 6 coumarine $C_{13}H_8O_3$ (XIII).

F = 281 °C

Analyse : Calc. % : C 73,58 H 3,80
Tr. : 73,44 3,93

Hydroxy-4, méthoxy-6 coumarine $C_{10}H_8O_4$.
(VIII, $R_1 = R_2 = R_4 = H$; $R_3 = OCH_3$)

F = 270 °C (littérature 270 °C [35]
170 °C Robertson, mais certainement erreur [36])

Analyse : Calc. % : C 62,50 H 4,20
Tr. : 62,72 4,38

Hydroxy-4, diméthoxy-5, 7 coumarine $C_{11}H_{10}O_5$.
(VIII, $R_1 = R_3 = H$; $R_2 = R_4 = OCH_3$)

F = 183 °C

Analyse : Calc. % : C 59,46 H 4,54
Tr. : 59,48 4,65

Diméthoxy-5, 7 tosyloxy-4 coumarine $C_{18}H_{16}O_7S$ (XIV).

2 g d'hydroxy-4, diméthoxy-5,7 coumarine sont dissous dans 100 cm³ d'acétone anhydre. On ajoute 2 g de chlorure de tosyle puis 3 g de carbonate de potassium. On chauffe à reflux pendant 15 heures. La solution acétonique est filtrée, puis évaporée. Le résidu est repris par de l'éther qu'on lave avec

une solution saturée de bicarbonate de sodium. Après lavage à l'eau, l'éther est évaporé à sec, puis le produit est recristallisé dans l'éthanol.

Rdt = 78 % F = 170 °C

Analyse :	Calc. % :	C	57,45	H 4,29
	Tr. :		57,27	4,59

Diméthoxy-5, 7 coumarine ou citroptène $C_{11}H_{10}O_4$ (XV).

1 g du produit (XIV) est dissous dans 60 cm³ d'éthanol. On ajoute 0,5 g de poudre de zinc, puis 1 cm³ d'acide chlorhydrique concentré. Le tout est chauffé à 50 °C au bain-marie jusqu'à ce que la solution devienne incolore (5 minutes). Le zinc est filtré et la solution étbanolique est évaporée. On reprend le produit par de l'éther, que nous lavons avec une solution de bicarbonate de sodium à 5 %, pour enlever toute trace d'hydroxy-4 diméthoxy-5,7 coumarine, qui aurait pu se former par hydrolyse. Enfin après lavage à l'eau, la solution éthérée est évaporée. On obtient une huile violette que l'on épuise à l'eau bouillante. Par refroidissement on obtient de beaux cristaux blancs.

F = 145,5°-146 °C

Analyse :	Calc. % :	C	64,07	H 4,89
	Tr. :		63,81	4,54

Hydroxy-4, méthyl-7, phényl-sulfinyl-3 coumarine $C_{16}H_{12}O_4S$.
(XVI, $R_1 = R_2 = R_4 = H$; $R_3 = CH_3$)

2 g d'hydroxy-4, méthyl-7, phénylthio-3 coumarine sont oxydés par 1 cm³ d'eau oxygénée à 30 %, dans 75 cm³ d'acide acétique et 0,5 cm³ d'acide sulfurique concentré, à 40 °C. Après un temps variable (1/4 d'heure à 1 heure) il y a cristallisation et le produit est essoré. On le recristallise dans l'éthanol.

Rdt = 83 % F = 168 °C

Analyse :	Calc. % :	C	64,00	H 4,03
	Tr. :		64,11	4,09

Hydroxy-4, méthyl-7, phényl-sulfonyl-3 coumarine $C_{16}H_{12}O_5S$.
(XVII, $R_1 = R_2 = R_4 = H$, $R_3 = CH_3$)

Le produit précédent est oxydé de la même façon par 5 cm³ d'eau oxygénée à 30 % dans 75 cm³ d'acide acétique, à 80 °C. Après deux heures de chauffage, on précipite le produit formé par addition d'eau. La sulfone obtenue est recristallisée dans l'éthanol.

F = 187-188 °C

Source : MNHN, Paris

Analyse :	Calc. % :	C 60,75	H 3,70
	Tr. :	60,68	3,68

Hydroxy-4, diméthoxy-5, 7 phényl-sulfonyl-3 coumarine $C_{17}H_{14}O_7S$. (XVII, $R_1 = R_3 = H$; $R_2 = R_4 = OCH_3$)

F = 208-210 °C (éthanol)

Analyse :	Calc. % :	C 56,36	H 3,90
	Tr. :	56,29	3,76

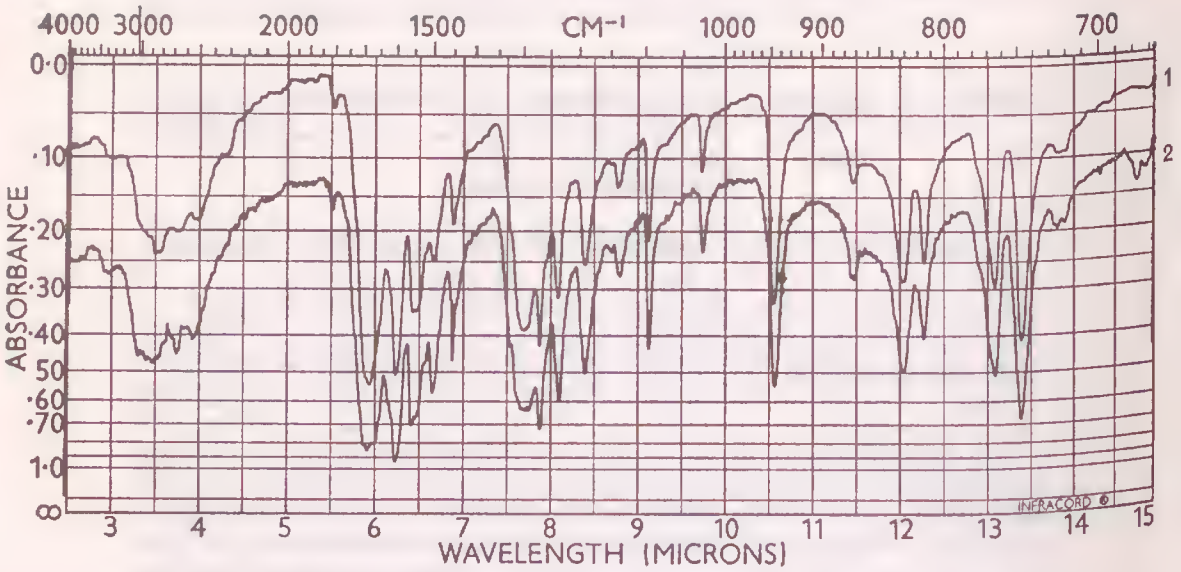
Hydroxy-2, méthyl-4, ω phényl-sulfinyl 1 acétophénone $C_{15}H_{14}O_3S$. (XVIII).

1 g d'hydroxy-4, méthyl-7, phényl-sulfinyl-3 coumarine est chauffé à reflux dans un mélange d'acide acétique et d'acide chlorhydrique (1/1). Après 15 heures, il se dépose au fond du ballon une huile qui cristallise en partie par refroidissement. Ce produit est filtré et le filtrat évaporé presque à sec est repris par de l'éther. On y ajoute les cristaux précédemment filtrés, et la solution éthérée est lavée avec un peu de bicarbonate de sodium en solution à 5 %. Après neutralisation par lavage à l'eau, l'éther est évaporé et le produit obtenu est recristallisé dans un mélange d'éthanol et d'eau (3/1). On obtient un produit légèrement rosé qui cristallise en paillettes fondant à 97-99 °C.

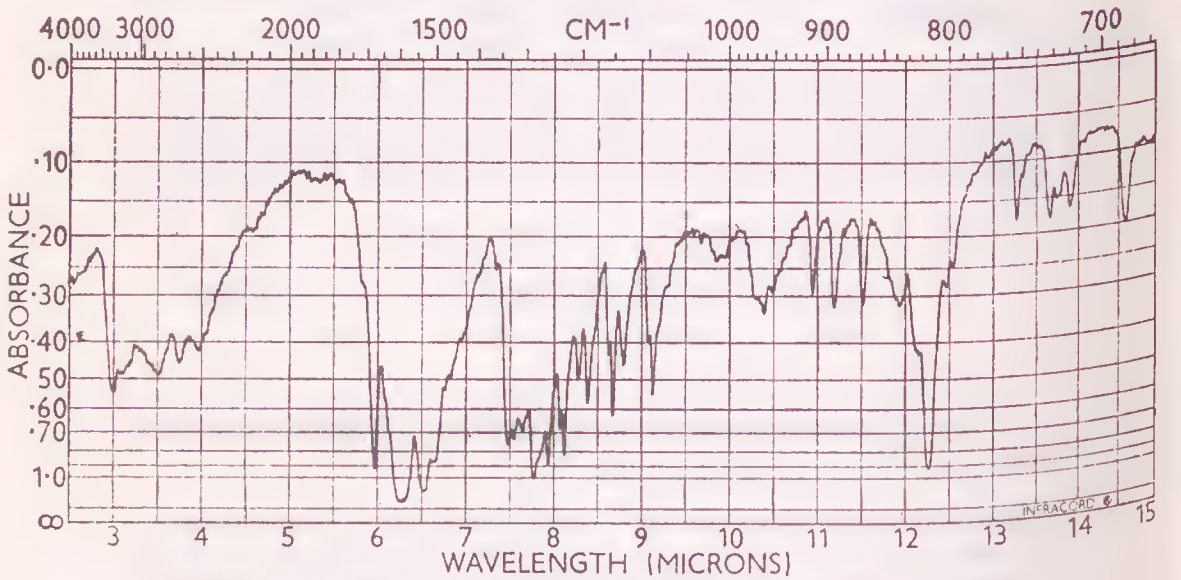
Rdt = 50 %

Analyse :	Calc. % :	C 65,69	H 5,15
	Tr. :	65,77	5,25

Source : MNHN, Paris



1 — Spectre infra-rouge de VIII ($R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$)
2 — Spectre infra-rouge de l'hydroxy-4 coumarine
montrant leur identité.



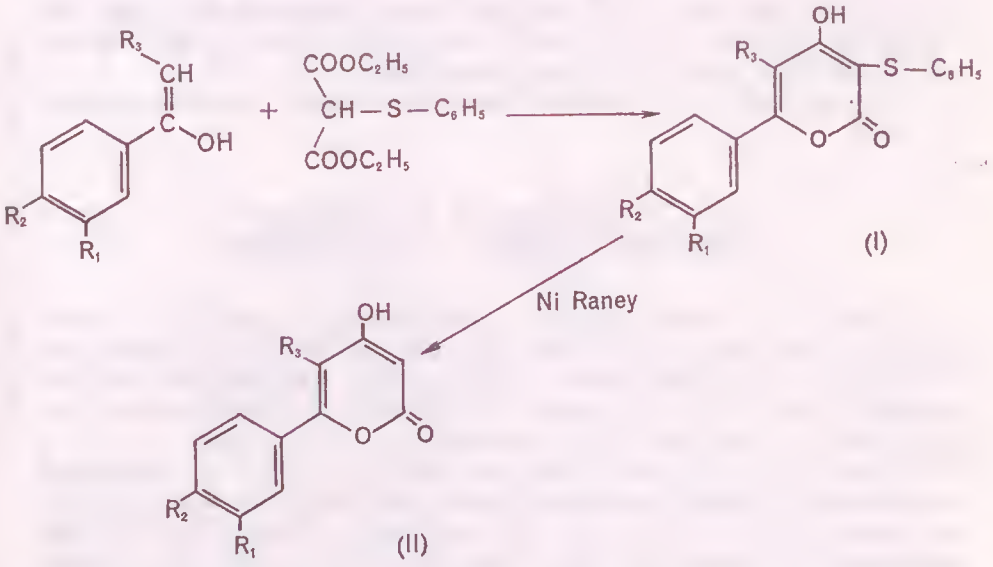
Spectre infra-rouge de l'hydroxy-4, méthyl-7, coumarine.

CHAPITRE II

SYNTHÈSE DES HYDROXY-4 α PYRONES NON SUBSTITUÉES EN POSITION 3

I. — CONDENSATION CETO-MALONIQUE

Le phénylthiomalonate d'éthyle ne se prête pas seulement à la condensation phéno-malonique, mais également à la synthèse céto-malonique. En effet, nous avons pensé qu'en remplaçant, dans les réactions précédentes, les phénols par des cétones énolisables, il devait être possible de préparer des hydroxy-4 α pyrones conformément à l'ensemble des réactions formulées ci-dessous :



L'extension de la condensation phéno-malonique, à la synthèse d'hydroxy-4 α pyrones avait été préconisée pour la première fois par Ziegler et Junek [*37*], qui ont ainsi obtenu des alkyl, des aryl et des aralkyl-3 pyrones. Parmi ces dérivés, quelques-uns peuvent subir une scission de la liaison carbone-carbone au niveau de la position 3. C'est le cas en particulier de certaines benzyl-3 hydroxy-4 α pyrones (voir III et IV chapitre I), dont la débenzylation est réalisable sous l'effet du chlorure d'aluminium à chaud. Mais une telle débenzylation n'est pas applicable à la synthèse d'α pyrones portant en position 6 un noyau aromatique instable vis-à-vis des réactifs acides.

L'emploi du phénylthiomalonate d'éthyle à la place du benzylmalonate d'éthyle, conduit à un composé I que le nickel de Raney, ou une autre méthode de coupure, dégrade avec un bon rendement en composé II.

Les techniques de condensation et d'isolement des produits formés sont les mêmes que dans le cas des hydroxy-4 coumarines. Cependant les rendements de la coupure carbone-soufre, avec le nickel de Raney, varient d'une façon appréciable avec la nature du substituant en position 6. Lorsque le noyau benzénique en 6 est substitué en 3', 4' par un groupement méthoxyle ou dioxyméthylène, la désulfuration se fait avec des rendements comparables à ceux des hydroxy-4 coumarines. Dans les autres cas les rendements sont considérablement abaissés et l'on obtient un mélange qu'il est difficile de purifier. C'est ainsi que nous n'avons pas réussi à obtenir par cette méthode l'hydroxy-4 styryl-6 α pyrone (XII, $R_1 = R_2 = H$). La désulfuration par l'hydrazine en milieu alcalin [*38*], conduisant au même résultat, nous avons essayé de dégrader ces molécules par des moyens plus brutaux. Nous nous sommes alors aperçus qu'en chauffant légèrement le sulfure dans le mélange : acide acétique, acide phosphorique, iodure de potassium, il se dégageait une odeur désagréable, rappelant celle du thiophénol.

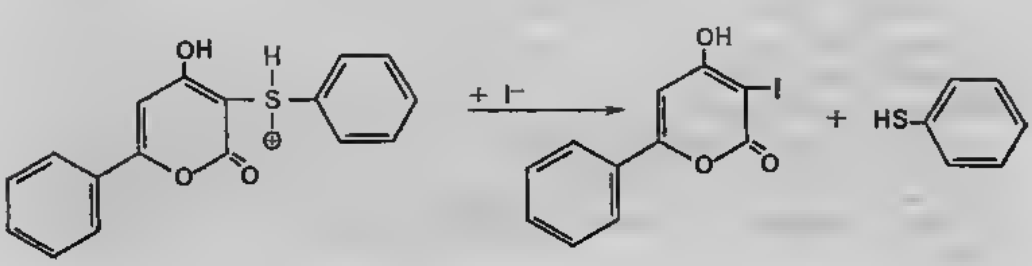
Effectivement par cette méthode nous avons réussi à synthétiser l'hydroxy-4, styryl-6 α pyrone (XII, $R_1 = R_2 = H$), l'hydroxy-4 méthyl-5 phényl-6 α pyrone (II, $R_1 = R_2 = H$, $R_3 = CH_3$), etc. Signalons que l'emploi d'un halogénure pour couper la liaison carbone-soufre, a déjà été signalé par Shipley [*39*] qui utilise le mélange $KBr/KBrO_3$ et par Harnish et Tarbell [*40*] avec le bromure d'aluminium.

Les résultats de ces synthèses sont résumés dans les tableaux pages 27 et 28.

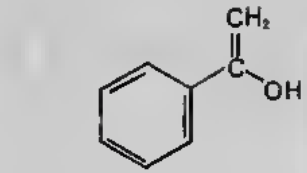
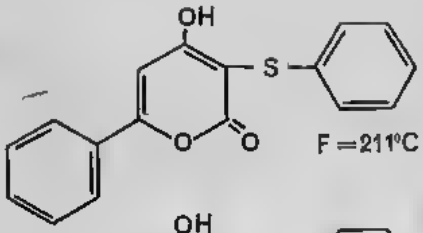
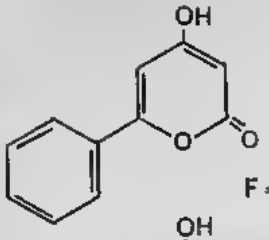
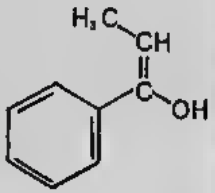
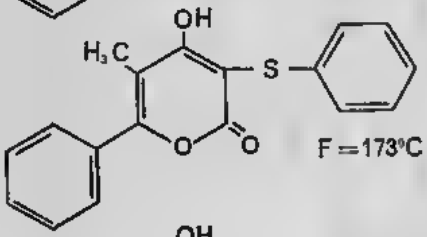
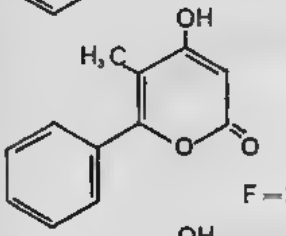
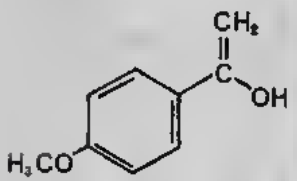
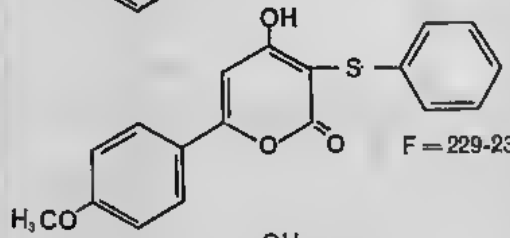
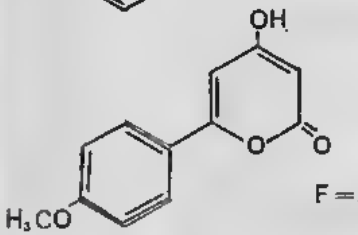
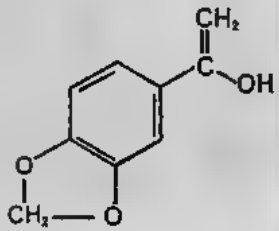
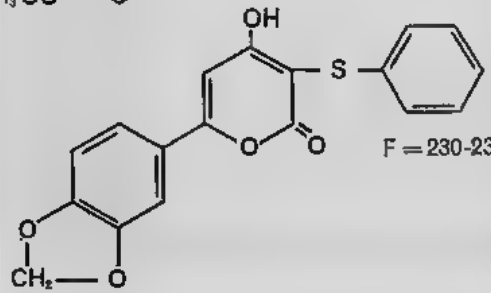
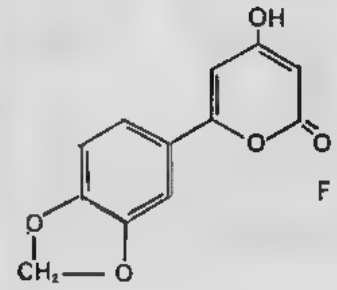
II. — COUPURE DE LA LIAISON CARBONE-SOUFRE. — MÉCANISME

L'action de l'acide phosphorique sur l'iodure de potassium produit de l'acide iodhydrique dont l'utilisation dans la coupure des éther-oxydes est devenue aujourd'hui classique. Il est possible d'admettre une réaction analogue dans le cas de la coupure des thio-éthers. Le mécanisme que l'on est amené à proposer dans le cas de ces molécules est le suivant :

L'hétéro-atome de soufre provoque dans la molécule une répartition des charges; l'attaque électrophile due au milieu acide, se fera alors très aisément sur l'atome de soufre, avec protonation et apparition d'un ion sulfonium. C'est alors que se fera l'attaque nucléophile par I^-, qui se traduit par la coupure de la liaison carbone-soufre et formation des deux composés suivants :

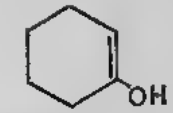


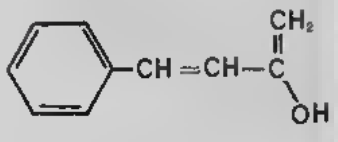
Source : MNHN, Paris

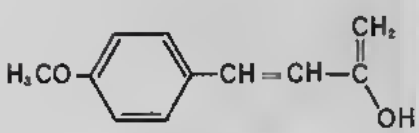
CÉTONES	PHÉNYL-THIO-3 α PYRONES	HYDROXY-4 α PYRONES
	 F = 211°C	 F = 244-245°C
	 F = 173°C	 F = 214-215°C
	 F = 229-230°C	 F = 210-212°C
	 F = 230-232°C	 F = 255-257°C

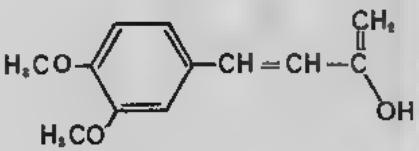
Source : MNHN, Paris

CÉTONES



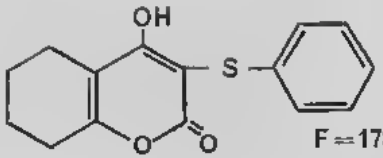






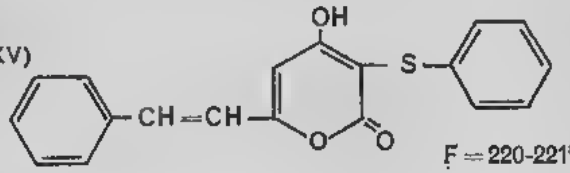
PHÉNYL-THIO-3 α PYRONES

(XVII)



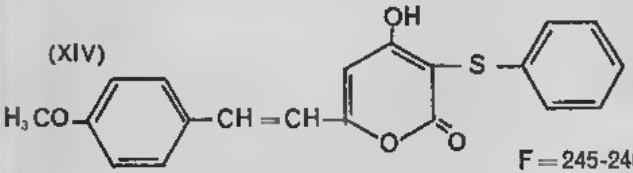
F = 173-174 °C

(XV)



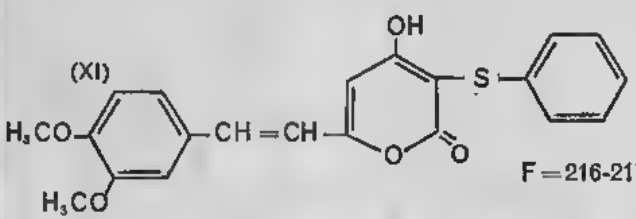
F = 220-221°C

(XIV)



F = 245-246°C

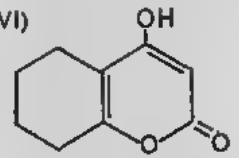
(XI)



F = 216-217 °C

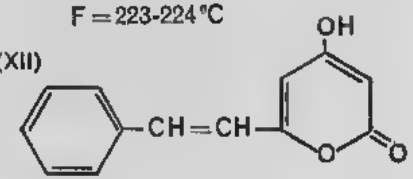
HYDROXY-4 α PYRONES

(XVI)



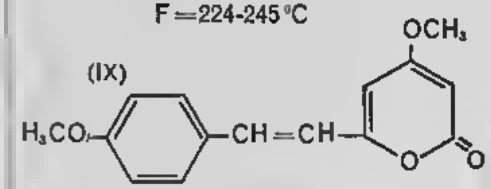
F = 223-224 °C

(XII)



F = 224-245 °C

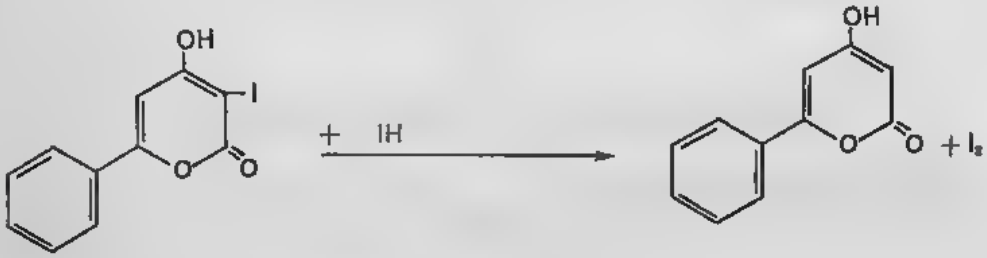
(IX)



F = 153-154°C

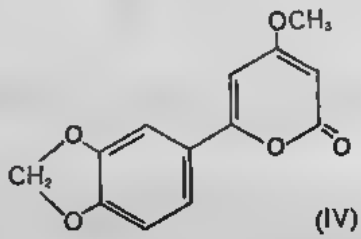
Source : MNHN, Paris

L'iodo-3 α pyrone formée est instable dans le milieu réactionnel et est attaquée par l'acide iodhydrique en excès, de la même façon par exemple que les cétones α halogénées, avec libération d'iode et production d'hydroxy-4 α pyrone non substituée en position 3.

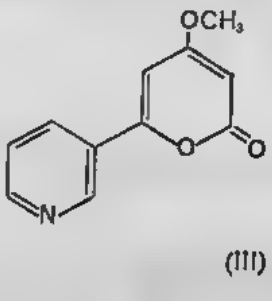


III. — SYNTHÈSE DE L'HYDROXY-4 PARACOTOINE

En 1957, Mors, Gottlieb et Djerassi ont isolé du bois de rose [*41*] deux α pyrones. Ce sont l'anihine ou méthoxy-4, pyridil-6 α pyrone (III) et la méthoxy-4 paracotoïne, ou méthoxy-4 pipéronyl-6 α pyrone (IV).



(IV)



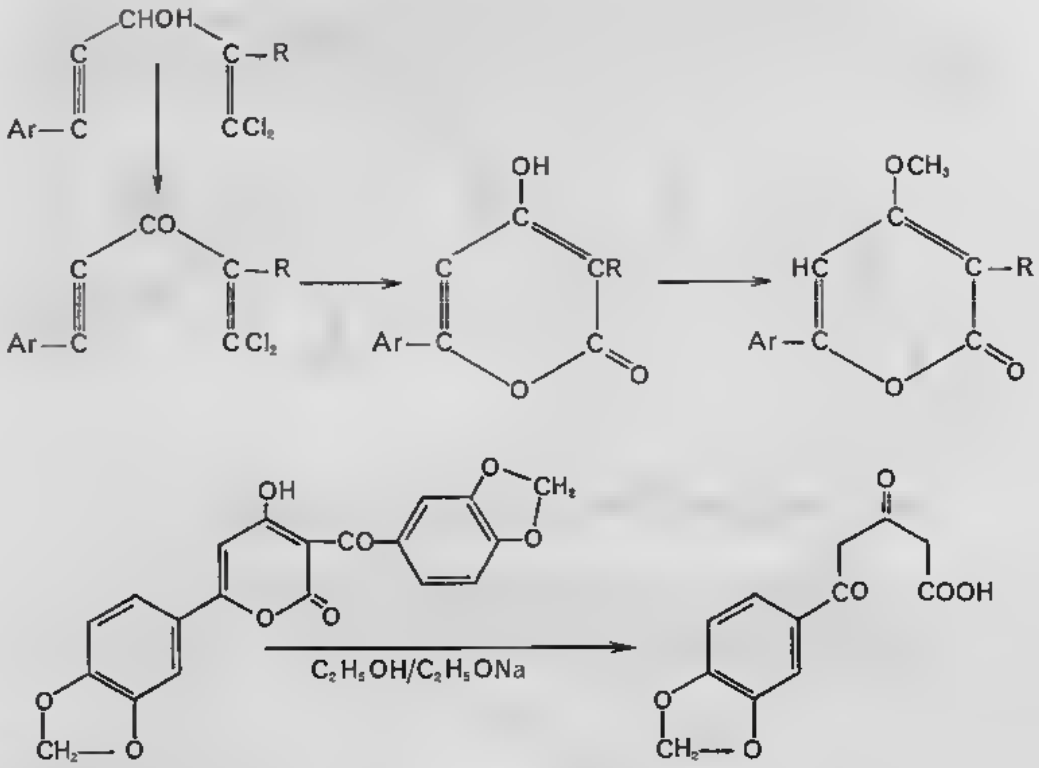
(III)

En 1958, Ziegler essaye de synthétiser ces deux produits naturels en employant la méthode de condensation malonique [*42*]. Il obtint ainsi facilement l'anibine (III), mais ne réussit pas à isoler l'hydroxy-4 paracotoïne (II, R_1R_2 = —O—CH_2—O—, R_3 = H). La sensibilité particulière du groupement dioxyméthylénique, aux réactifs acides, n'a pas permis une débenzylation par le chlorure d'aluminium. En effet le chlorure d'aluminium est un composé présentant un caractère acide et qui peut être assimilé à un acide de Lewis dont l'action destructrice sur le groupement méthylène dioxy a été signalée par divers auteurs notamment à propos de la synthèse de podophyllines et dérivés [*43*, *44*].

Un peu plus tard, en 1961, M. Julia et C. Binet du Jassonneix réalisent les premiers la synthèse de (IV), en partant des alcools α acétyléniques α′ dichlorovinyliques, qui une fois oxydés en cétones, se transforment par un traitement acide en hydroxy-4 α pyrones [*45*] (voir schéma page suivante).

La même année Resplandy obtint par dimérisation du pipéronylacétate d'éthyle, un produit qu'une dégradation alcaline transforme en dioxo-3,5 pipéronyl-5 pentanoïque. Par cyclisation dans l'acide polyphosphorique, cet acide conduit aisément à l'hydroxy-4 paracotoïne [*46*].

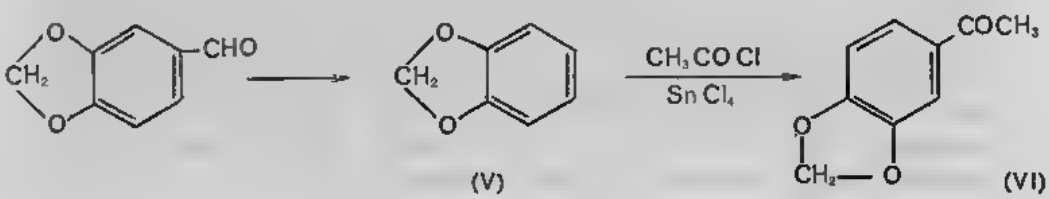
Source : MNHN, Paris



Il était tentant d'essayer d'appliquer notre méthode à la synthèse de ces deux produits naturels.

Anibine. — La condensation de l'acétyl-3 pyridine avec le phénylthiomalonate d'éthyle ne nous a pas permis d'isoler la phénylthio-3, pyridil-6, hydroxy-4 α pyrone. Après avoir recommencé plusieurs fois en changeant la température et le temps de chauffage, nous avons renoncé à cette synthèse.

Hydroxy-4 paracotoïne. — Pour synthétiser l'hydroxy-4 paracotoïne (II, R_1, R_2 = —O—CH_2—O—; R_3 = H), il nous a fallu préparer la cétone de départ, ou méthylène-dioxy acétophénone (VI). Pour cela nous sommes partis du pipéronal ou héliotropine, qu'une décarbonylation par le charbon palladié à 10 %, selon Dallacker et Binsack [47] transforme en méthylène-dioxy benzène (V). Sur ce dernier corps une réaction de Friedel et Craft catalysée par le chlorure stannique, nous a permis d'isoler la méthylène-dioxy acétophénone (VI).



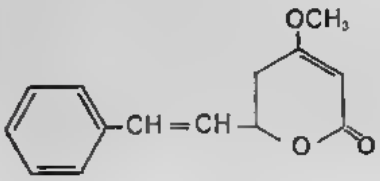
(V) (VI)

Source : MNHN, Paris

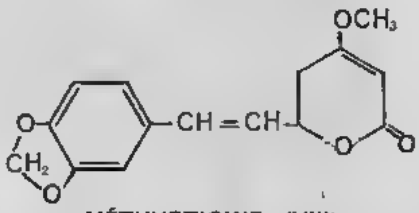
La condensation de cette cétone avec le phénylthio-malonate d'éthyle nous conduit à l'hydroxy-4, phénylthio-3, pipéronyl-6 α pyrone (I, R_1, R_2 = —O—CH_2—O—; R_3 = H). Par désulfuration avec le nickel de Raney, nous avons obtenu très facilement l'hydroxy-4 paracotoïne (II, $R_1 = R_2$ = —O—CH_2—O—; R_3 = H), identifiée avec un échantillon authentique.

IV. — SYNTHÈSE DE LA YANGONINE

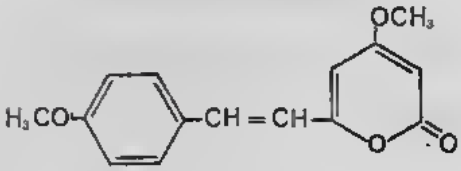
La série des styryl-6 α pyrones nous offre un ensemble de quatre produits naturels. Ce sont la kawaïne, la méthysticine, la yangonine et l'hispidine dont la découverte ne date que de 1962 [*48*].



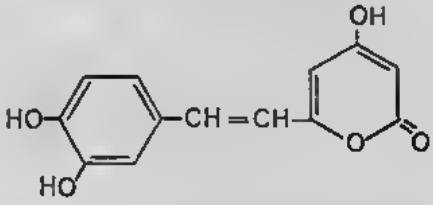
KAWAINE (VII)



MÉTHYSTICINE (VIII)



YANGONINE (IX)



HISPIDINE (X)

Nous remarquons que la kawaïne et la méthysticine ne possèdent pas de double liaison en 5-6 et seuls les dérivés déhydro correspondants peuvent être synthétisés par notre méthode. En effet, la réduction de la double liaison en 5-6 par le palladium colloïdal entraîne à coup sûr celle de la chaîne latérale en position 6 [*49*].

Ici encore, il nous a fallu préparer les cétones nécessaires à ces synthèses. Pour cela, il suffit de condenser les aldéhydes correspondants avec de l'acétone en milieu alcalin. C'est la méthode classique de préparation de la benzalacétone [*50*]. Avant de réaliser la synthèse de la yangonine (IX), nous avons voulu faire tout d'abord un modèle, ne connaissant pas *a priori* le comportement des cétones éthyléniques en condensation thermique. La benzalacétone, condensée avec le phénylthiomalonate d'éthyle nous a permis d'obtenir avec un rendement de 25 % l'hydroxy-4 phénylthio-3 styryl-6 α pyrone. Par désulfuration au moyen de l'iodure de potassium, acide orthophosphorique, acide acétique (solvant), nous avons isolé l'hydroxy-4 styryl-6 α pyrone, identifiée avec un échantillon authentique préparé par D. Molho.

Encouragés par ces résultats, nous avons alors condensé la para-méthoxy, phényl-1 butène-1, one-3 avec notre ester malonique et de la même façon

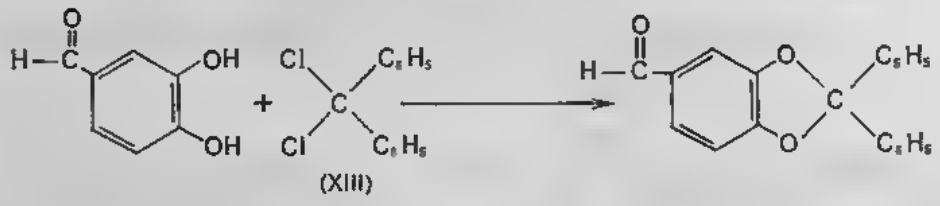
Source : MNHN, Paris

avons obtenu l'hydroxy-4, p-méthoxy styryl-6 α pyrone, qu'une méthylation au moyen du sulfate de méthyle a transformée en méthoxy-4, p-méthoxy styryl-6 α pyrone ou Yangonine. L'identification a été faite avec le produit naturel.

Pour réaliser la synthèse de l'Hispidine (X) il nous fallait protéger les deux OH vicinaux du noyau benzénique. La benzylation de ces OH nous a permis de faire la cétone, en partant d'aldéhyde protocatéchique, mais les deux groupements benzyloxy n'ont pas résisté au traitement de la condensation thermique et nous n'avons rien pu isoler du goudron obtenu.

Nous avons bien réussi à condenser la diméthoxy-3,4 styryl méthyl cétone, avec le phénylthiomalonate d'éthyle, et nous avons obtenu alors la pyrone correspondante. Cependant il nous a été impossible de la déméthyler que ce soit par le chlorhydrate de pyridine ou l'acide iodhydrique.

Nous avons tenté alors un troisième mode de protection des OH vicinaux, qui est basé sur la propriété que possède l'α, α' dichloro di-phényl méthane (XIII) de se combiner avec les hydroxyles phénoliques ou énoliques. Dans le cas qui nous intéresse, il devrait se former un cycle à 5 atomes, dont la rupture devrait être relativement facile [*51*]. Cependant, n'ayant pas réussi à protéger de cette façon les 2 groupements hydroxylés de l'aldébyde protocatéchique, nous avons dû renoncer à la synthèse de l'hispidine.



(XIII)

Source : MNHN, Paris

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Hydroxy-4, phényl-6, phénylthio-3 α pyrone $C_{17}H_{12}O_2S$.
(I, $R_1 = R_2 = R_3 = H$)

4,8 g d'acétophénone et 10,4 g de phénylthiomalonate d'éthyle sont chauffés au bain métallique à 230-240 °C pendant 4 heures. Les cristaux formés au refroidissement sont essorés, lavés à l'éther, puis purifiés selon la technique décrite à propos des coumarines (voir chapitre I). Le produit, recristallisé dans l'éthanol, se présente sous forme de fines aiguilles jaunes, fondant à 212-213 °C. Rdt = 35 %.

Analyse :	Calc. % :	C 68,91	H 4,05	S 10,81
	Tr. :	68,68	3,95	10,72

Ultraviolet : maximums à 242 et 324 mμ; minimum à 281 mμ.

Dérivé acétylé : F = 129-129,5 °C $C_{19}H_{14}O_4S$

Analyse :	Calc. % :	C 67,45	H 4,17
	Tr. :	67,15	4,18

Hydroxy-4, méthyl-5, phényl-6, phénylthio-3 α pyrone $C_{18}H_{14}O_2S$.
(I, $R_1 = R_2 = H$; $R_3 = CH_3$)

5,36 g de propiophénone et 10,4 g de phénylthiomalonate d'éthyle sont chauffés pendant trois heures au bain métallique à 230-240 °C. Après refroidissement il y a prise en masse et les cristaux formés sont purifiés de la manière habituelle. On obtient après recristallisation dans l'éthanol de beaux cristaux blancs qui fondent à 173-174 °C. Rdt = 42 %.

Analyse :	Calc. % :	C 69,67	H 4,55
	Tr. :	69,90	4,29

Ultraviolet : maximums à 238 et 312 mμ; minimums à 221 et 270 mμ.

Hydroxy-4, p-méthoxy phényl-6, phénylthio-3 α pyrone $C_{18}H_{14}O_4S$.
(I, $R_1 = R_3 = H$, $R_2 = OCH_3$)

7,5 g de p-méthoxy acétophénone et 13,2 g de phénylthiomalonate d'éthyle sont chauffés pendant 4 heures à 230-240 °C. Au cours du refroi-

Source : MNHN, Paris

dissement il y a prise en masse. Les cristaux sont lavés au chloroforme, puis essorés et séchés. Ils sont ensuite purifiés de la manière habituelle. Le produit est recristallisé dans l'acétone.

F = 229-230 °C Rdt = 32 %

Analyse :	Calc. % :	C 66,25	H 4,32
	Tr. :	66,02	4,40

Ultraviolet : maximums à 250 et 344 mμ; minimums à 234 et 286 mμ.

Dérivé acétylé : $C_{20}H_{18}O_5S$ F = 142 °C

Analyse :	Calc. % :	C 65,21	H 4,38
	Tr. :	65,49	4,59

Hydroxy-4, phénylthio-3, tétrahydro-5, 6, 7, 8 coumarine $C_{16}H_{14}O_3S$ (XVII).

La technique de condensation thermique, appliquée à un mélange de cyclo-hexanone et de phénylthiomalonate d'éthyle (0,04 mole), à une température de 200-210 °C, maintenue pendant 4 heures, aboutit, après traitement habituel, à un produit jaune qui recristallisé dans le mélange chloroforme, éther de pétrole (1/1) donne de petites aiguilles blanches qui fondent à 173-174 °C. Rdt = 25 %.

Analyse :	Calc. % :	C 65,69	H 5,15
	Tr. :	65,56	5,24

Ultraviolet : maximums à 242 et 292 mμ; minimums à 228 et 264 mμ.

Dérivé acétylé : F = 76-77 °C.

Méthylène-dioxy benzène. $C_7H_6O_2$ (V).

Dans un appareil à distiller, dont la colonne est remplie d'anneaux de Raschigs, on chauffe, après avoir chassé l'air du dispositif par du gaz carbonique, le mélange de 0,5 g de palladium sur charbon (10 % Pd), 50 g de pipéronal, à 240 °C pendant une heure et pendant une autre heure à 250 °C sur bain d'huile. L'oxyde de carbone de la réaction est entraîné à travers un flacon laveur rempli d'eau.

Le méthylène-dioxy benzène distille au cours de la réaction.

Eb. 760 mm Hg 173-175 °C Rdt = 88 %

Méthylène-dioxy acétophénone. $C_9H_8O_3$ (VI).

A 89,5 g (0,735 mole) de méthylène-dioxy-benzène, dans 600 ml de chlorure de méthylène fraîchement distillé sur P_2O_5, sont ajoutés 239 g (0,92 mole)

Source : MNHN, Paris

de chlorure stannique. L'appareillage est protégé contre l'humidité atmosphérique, et la masse réactionnelle est agitée continuellement par un agitateur à joint de teflon. Une solution de 62 g (0,79 mole) de chlorure d'acétyle dans 300 ml de chlorure de méthylène est alors ajoutée par petites fractions, en 1 heure, pendant que l'ensemble du ballon est refroidi dans un bain de glace. Après 24 heures d'agitation, alors que la température s'est stabilisée à 25° C, on ajoute 440 ml d'acide chlorhydrique concentré par petites fractions, en une demi-heure. La masse réactionnelle est alors agitée pendant 24 heures. On chasse sous vide la majeure partie du chlorure de méthylène, et la méthylène-dioxy acétophénone est alors extraite dans un extracteur liquide-liquide par de l'éther. Le produit est recristallisé dans l'éther de pétrole.

F = 156-157 °C

Hydroxy-4, phénylthio-3, pipéronyl-6 α pyrone $C_{18}H_{12}O_5S$.
(1, R_1, R_2 = —O—CH_2—O—; R_3 = H)

On chauffe au bain métallique à 200-210 °C pendant 3 heures, 1,6 g de méthylène-dioxy acétophénone et 2,6 g de phénylthiomalonate d'éthyle. Le produit est extrait de la manière habituelle, puis recristallisé dans l'éthanol.

F = 231-232 °C Rdt. = 21 %

Analyse : Calc. % : C 63,53 H 3,55
Tr. : 63,28 3,64

Ultraviolet : maximum à 346 mμ; minimum à 276 mμ.

Préparation des phényl-1, butène-1, one-3.

La méthode de préparation employée est celle de la benzal-acétone elle-même. Par ce moyen nous avons pu synthétiser les cétones suivantes :

benzalacétone. . . . . F = 42 °C
pipéronyl-1, butène-1 one-3. . . . . F = 107 °C
anisyl-1, butène-1 one-3 . . . . . F = 73-74 °C
vératryl-1, butène-1 one-3 . . . . . F = 84-85 °C

Hydroxy-4, phénylthio-3, styryl-6 α pyrone $C_{19}H_{14}O_3S$ (XV).

On chauffe 5/100e de mole de benzalacétone et de phénylthiomalonate d'éthyle à 230-240 °C pendant trois heures. Après purification habituelle, on recueille 2,6 g de produit. Rdt = 19 %. On le recristallise dans l'éthanol.

F = 220-221 °C

Analyse : Calc. % : C 70,80 H 4,38
Tr. : 70,49 4,53

Ultraviolet : maximums 232 et 253 mμ; minimums à 220, 240 et 278 mμ.

Source : MNHN, Paris

DÉRIVÉ ACÉTYLÉ : $C_{21}H_{16}O_4S$ F = 133-134 °C

Analyse :			
	Calc. % :	C 69,22	H 4,60
	Tr. :	69,32	4,60

Hydroxy-4, phénylthio-3, p-méthoxy styryl-6 α pyrone $C_{20}H_{16}O_4S$ (XIV).

9 g d'anisyl-1, butène-1 one-3 et 13,6 g de phénylthiomalonate d'éthyle sont chauffés à 230-240 °C pendant 3 heures. On isole le produit avec un rendement de 15 %. Recristallisé dans l'éthanol il fond à 245-246 °C.

Ce produit présente la particularité de changer de couleur quand on le chauffe. Il devient rouge lorsqu'on le chauffe à 80 °C dans l'éthanol et redevient jaune après l'avoir précipité d'une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, où on l'avait préalablement dissous.

Analyse :			
	Calc. % :	C 68,18	H 4,58
	Tr. :	68,04	4,72

Ultraviolet : maximums à 220 et 244 mμ; minimums à 212 et 281 mμ

DÉRIVÉ ACÉTYLÉ : $C_{22}H_{18}O_5S$ F = 156 °C

Analyse :			
	Calc. % :	C 67,00	H 4,60
	Tr. :	66,74	4,66

Hydroxy-4, phénylthio-3, diméthoxy-3', 4' styryl-6 α pyrone. $C_{21}H_{18}O_5S$ (XI).

10,3 g de vératryl-1, butène-1 one-3 et 13,6 g de phénylthiomalonate d'étbyle sont cbauffés à 230-240 °C pendant trois heures. Le produit isolé de la manière habituelle est recristallisé dans l'éthanol.

F = 216-217 °C Rdt = 14 %

Analyse :			
	Calc. % :	C 65,96	H 4,75
	Tr. :	65,98	4,85

Ultraviolet : maximums à 225, 248 et 370 mμ; minimums à 214, 234, 282 mμ.

DÉRIVÉ ACÉTYLÉ : $C_{23}H_{20}O_6S$ F = 155-156°C

Analyse :			
	Calc. % :	C 65,09	H 4,75
	Tr. % :	65,40	5,02

Source : MNHN, Paris

DÉSULFURATIONS

A. — *Au nickel Raney*

La technique employée est la même que pour les phénylthio-3 coumarines.

Hydroxy-4, phényl-6 α pyrone F = 244-245 °C (éthanol)

point de fusion du mélange avec un échantillon authentique non abaissé.

Hydroxy-4, p-méthoxy phényl-6 α pyrone $C_{12}H_{10}O_4$.

F = 210-212 °C (avec décomposition) non abaissé par mélange avec un échantillon authentique préparé par D. Molho.

Hydroxy-4, tétrahydro-5, 6, 7, 8 coumarine $C_9H_{10}O_3$ (XVI).

F = 223-224 °C

Analyse :	Calc. % :	C 65,05	H 6,07
	Tr. :	65,18	5,98

Hydroxy-4, pipéronyl-6 α pyrone. $C_{12}H_8O_5$.

F = 255-257 °C (éthanol). Point de fusion du mélange avec un échantillon authentique préparé par Resplandy, non abaissé. (Voir spectres p. 40).

Méthoxy-4, p-méthoxy styryl-6 α pyrone. $C_{16}H_{14}O_4$ (IX).

Par méthylation de l'hydroxy-4, phénylthio-3, p-méthoxy styryl-6 α pyrone, puis désulfuration par le nickel de Raney, nous avons obtenu la Yangonine, identifiée avec un échantillon de produit naturel. (Voir spectres p. 39).

F = 153-154 °C

B. — *Désulfuration par l'iodure de potassium*

La technique consiste à chauffer 1/4 d'heure à l'ébullition, la phénylthio-3 α pyrone (1/300e de mole), dans 40 cm³ d'acide acétique concentré additionné de 0,5 g d'iodure de potassium et 4 g d'acide ortho-phosphorique. On jette la solution chaude sur de la glace et il apparaît généralement un

Source : MNHN, Paris

précipité bleu foncé. On ajoute de l'hyposulfite de sodium jusqu'à décoloration de la solution et du précipité et on filtre le produit qui est alors recristallisé dans le mélange éthanol, eau.

Hydroxy-4, méthyl-5, phényl-6 α pyrone $C_{12}H_{10}O_3$.

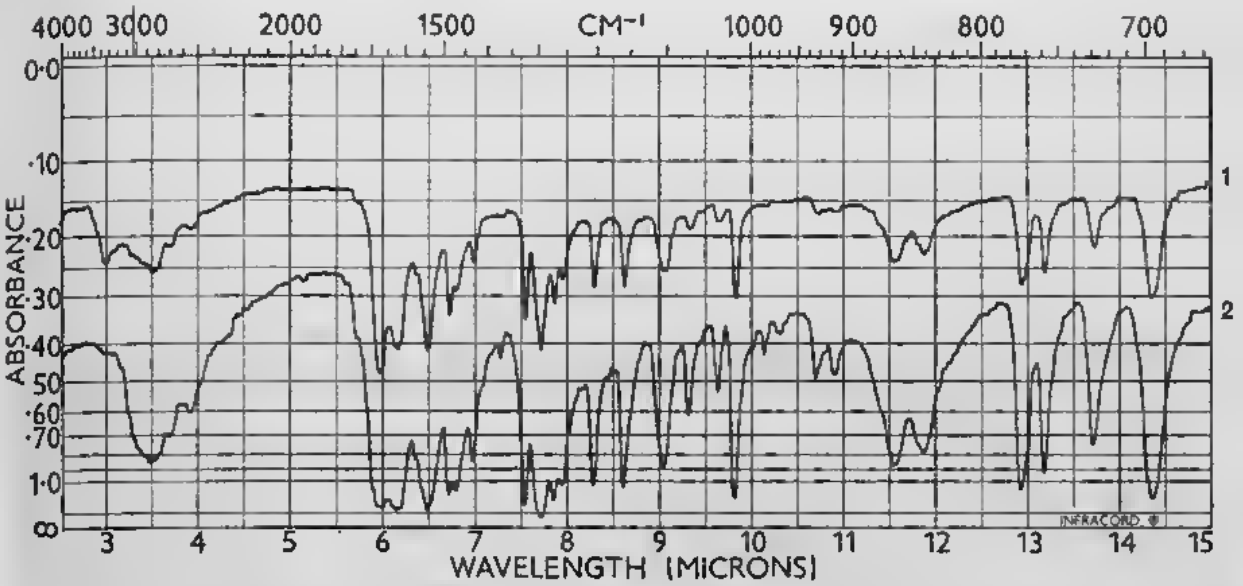
F = 214-215 °C point de fusion du mélange avec un échantillon (préparé par débenzylation en 3), non abaissé. (Voir spectre p. 39).

Hydroxy-4, styryl-6 α pyrone. $C_{13}H_{10}O_2$ (XII).

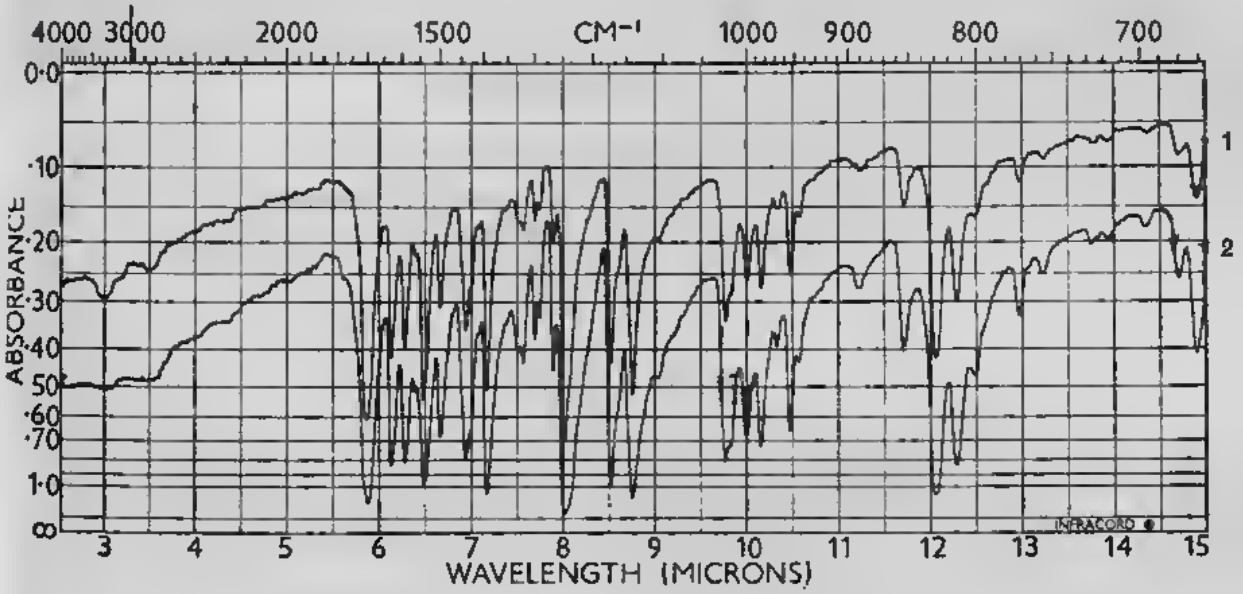
F = 244-245 °C (avec décomposition).

Point de fusion du mélange avec un échantillon authentique préparé par D. Molho, non abaissé.

Source : MNHN, Paris

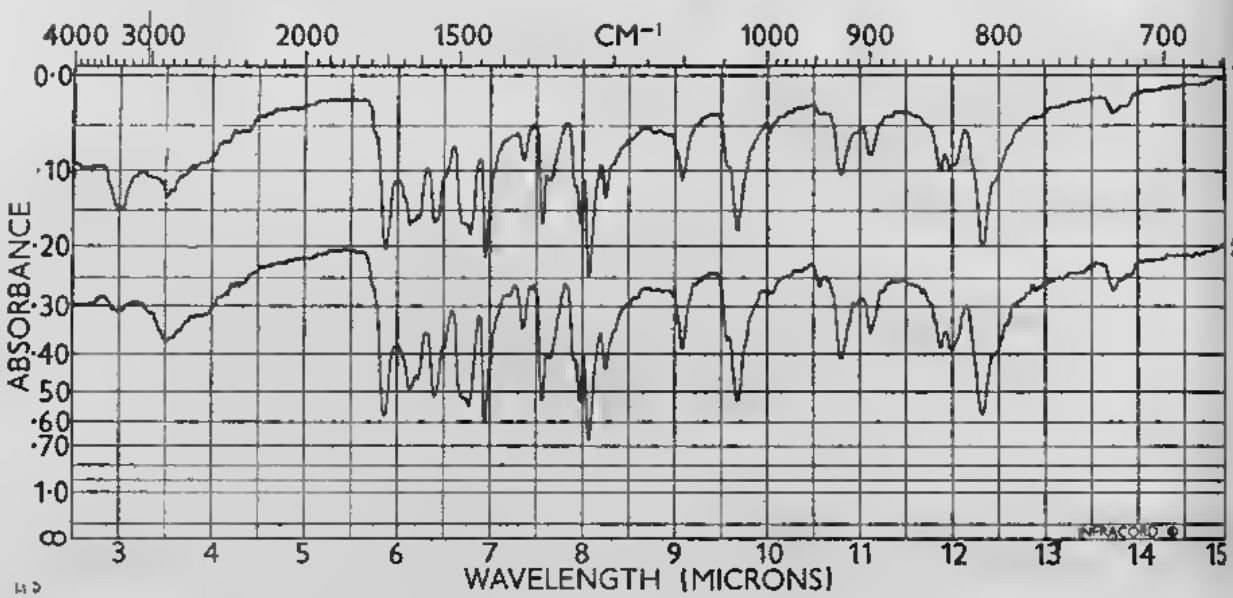


1 — Spectre de l'hydroxy-4, méthyl-5, phényl-6 α pyrone (désulfuration en 3)
2 — Spectre du même produit obtenu par débenzylation en 3
montrant leur identité.



1 — Spectre de IX
2 — Spectre de la yangonine
montrant leur identité.

Source : MNHN, Paris



1 — Spectre de l'hydroxy-4 pipéronyl-6 α pyrone

2 — Spectre de l'hydroxy-4, paracotoïne de référence montrant leur identité.

Source : MNHN, Paris

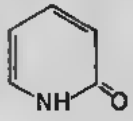
CHAPITRE III

SYNTHÈSE DES HYDROXY-4, OXO-2, DIHYDRO-1,2 QUINOLÉINES NON SUBSTITUÉES EN POSITION 3

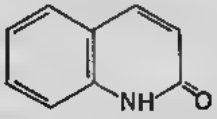
I. — NOMENCLATURE

Au cours de l'étude bibliographique de ces produits, nous avons constaté qu'il existait une autre appellation, souvent juxtaposée à la première, à savoir le terme « hydroxy-4 carbostyryle ». Nous avons pensé qu'il était préférable de choisir l'une ou l'autre et le nom de quinoléine a été retenu.

En effet par analogie avec les α pyrones, nous voyons que tous ces produits sont formés du même noyau α pyridone :



Lorsque ce noyau est substitué en positions 5 et 6 par un groupement phényle, on obtient une α quinolone :



que l'on peut très bien appeler : Oxo-2 dihydro-1,2 quinoléine.

Le terme « quinoléine » reste le seul valable pour désigner les deux produits qui peuvent exister lors de la tautomérie céto-énolique.

Oxo-2, dihydro-1,2 quinoléine — Hydroxy-2 quinoléine

Source : MNHN, Paris

II. — HISTORIQUE DES MÉTHODES DE SYNTHÈSE

Les méthodes de préparation des hydroxy-4 oxo-2 dihydro-1,2 quinoléines, non substituées en position 3, peuvent se répartir en deux grands groupes principaux :

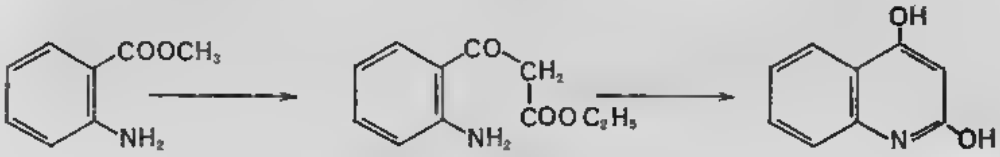
— le premier comprend les méthodes utilisant les acides anthraniliques ou leurs dérivés;

— le second utilise la propriété qu'ont les amines aromatiques de se condenser avec l'acide malonique ou ses esters.

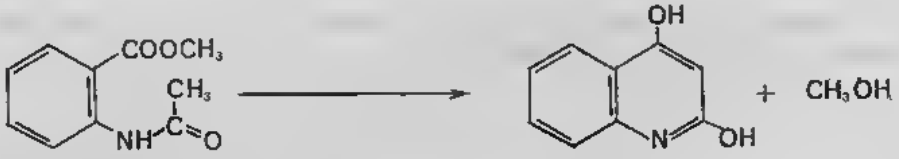
A. — A partir des dérivés des acides anthraniliques

1° Sous forme d'ester.

ERDMANN en 1899 a réalisé la synthèse de la dihydroxy-2,4 quinoléine, par condensation de l'anthranilate de méthyle avec l'acétate d'éthyle, en présence de sodium. La première phase est une réaction de CLAISEN suivie d'une cyclisation [*52*] :



Une autre méthode consiste à cycliser le N-acétyl anthranilate de méthyle :

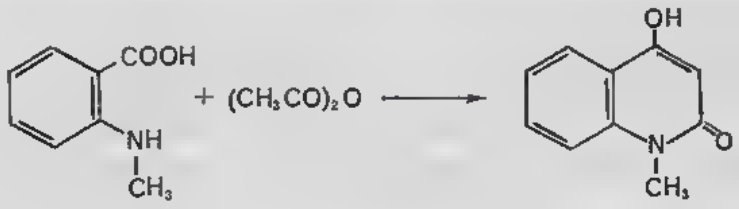


soit en présence d'agents basiques, soit en présence de solvants indifférents [*53*].

2° Sous forme d'acide.

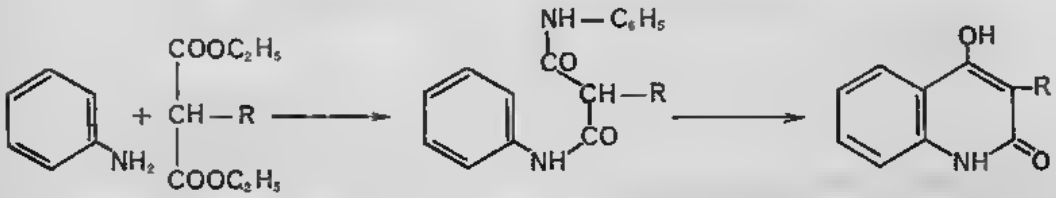
Certains auteurs prétendent avoir obtenu l'hydroxy-4, méthyl-1, oxo-2 dihydro-1,2 quinoléine par condensation de l'acide anthranilique avec de l'anhydride acétique à 70-80 °C [*54*], mais sans donner le détail opératoire (brevet). Ayant nous-mêmes essayé de réaliser cette réaction, nous n'y sommes pas arrivés.

Source : MNHN, Paris



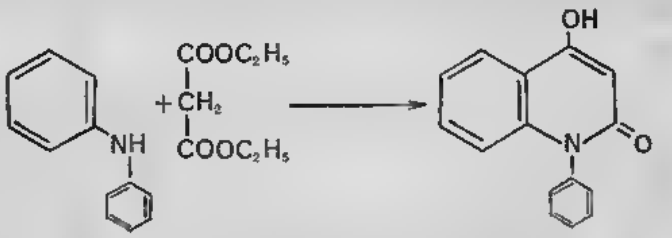
B. — Condensation des amines aromatiques avec les esters maloniques

Baumgarten et Kargel ont été les premiers à découvrir en 1927 que les amines aromatiques réagissent sur les malonates monosubstitués de la façon suivante [*55*] :



(I) (II)

En remplaçant le radical R (aliphatique, aromatique, ou mixte) dans l'ester malonique par un atome d'hydrogène, cette réaction s'arrête au stade dianilide (I,R = H) et la cyclisation en quinoléine (II, R = H) devient dans presque tous les cas impossible, tout au moins par voie thermique. Il est vrai que quelques exceptions avaient été signalées dans la littérature au sujet de cette règle. Ainsi, Baumgarten [*56*] en 1942 avait cru obtenir l'hydroxy-4, oxo-2, phényl-1, dihydro-1,2 quinoléine III, par action du malonate d'éthyle sur la N-phényl aniline.



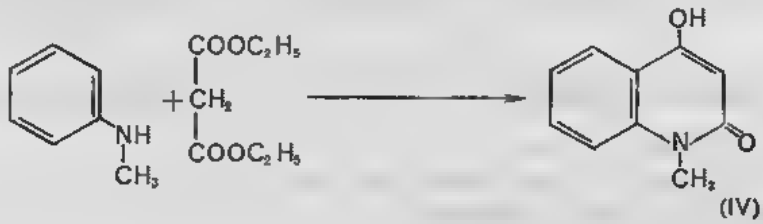
(III)

Mais son travail a été critiqué en 1959 par Ziegler [*57*], qui a montré que le produit décrit par Baumgarten, n'est pas conforme à la structure III indiquée, mais se comporte plutôt comme une pyrono-quinoléine sans toutefois le prouver d'une façon certaine.

Auparavant, Waldmann [*58*] pensait de même avoir réussi la synthèse de l'hydroxy-4, méthyl-1, oxo-2, dihydro-1,2 quinoléine IV, par action

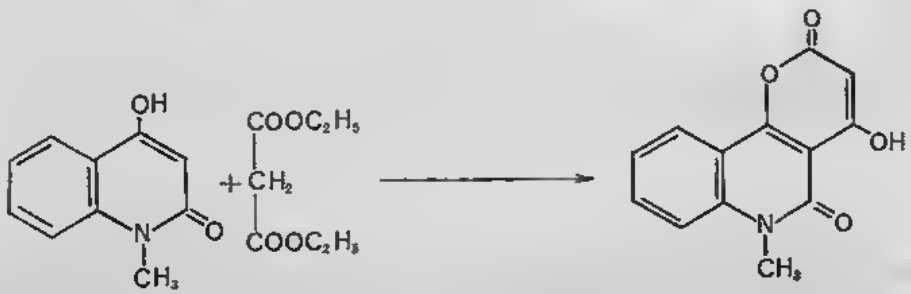
Source : MNHN, Paris

thermique du malonate d'éthyle sur la N-méthyl aniline. Ayant eu besoin de ce dernier composé, nous avons essayé de le refaire selon la technique de WALDMANN, ce qui nous a permis de noter que dans ce cas, non plus, le produit formé n'est pas conforme à la littérature. La réaction positive au perchlorure ferrique nous a incités à penser qu'il a dû se former, dans ce cas également, une pyrono-quinoléine, de la façon suivante :



(IV)

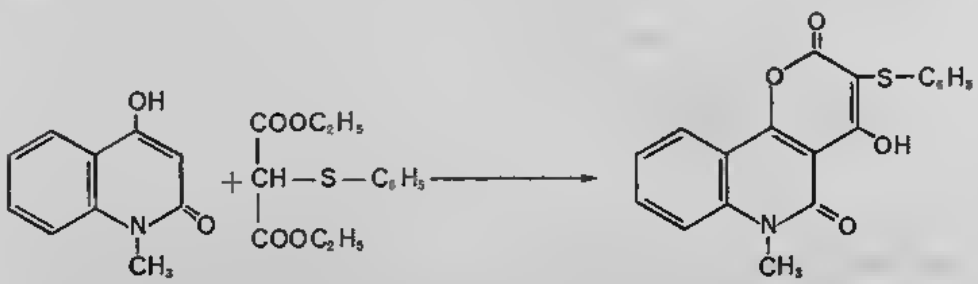
Nous voyons tout de suite qu'une deuxième molécule de malonate d'éthyle peut réagir sur la fonction énol en position 4 de la quinoléine formée pour donner naissance au composé (V).



(V)

Ces produits donnent une réaction positive au perchlorure ferrique, en milieu alcoolique, indiquant l'existence d'un groupement hydroxyle chélaté.

Le bien-fondé de cette hypothèse a pu être finalement établi grâce à une synthèse univoque, qui peut servir de preuve de la structure V envisagée :



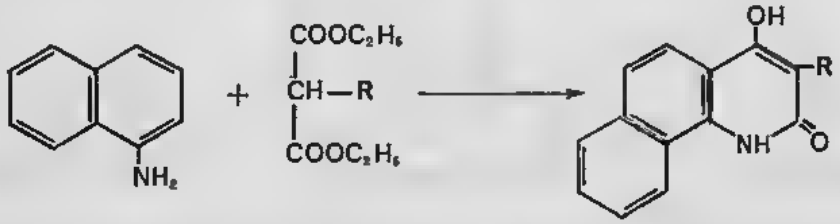
(VI)

Le phénylthiomalonate d'éthyle est chauffé en présence de l'hydroxy-4 méthyl-1, oxo-2 dihydro-1,2 quinoléine IV, dans les conditions habituelles. Il se forme un composé VI qui donne une réaction positive au perchlorure

Source : MNHN, Paris

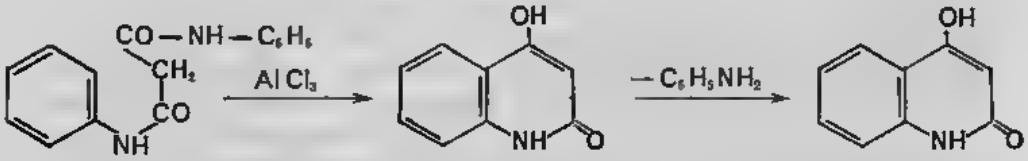
ferrique, et qui, d'après l'ensemble de ses propriétés, correspond à l'hydroxy-4', phénylthio-3', pyrono-(5'6'-3 4), méthyl-1, oxo-2, dihydro-1,2 quinoléine. L'action du nickel de Raney sur ce dernier composé donne lieu à la coupure de la liaison carbone-soufre avec formation de la pyrono-quinoléine V, identique à la substance décrite par WALDMANN.

Finalement, nous ne connaissons qu'un seul exemple de condensation thermique réalisable par action d'un malonate non substitué sur une amine aromatique. C'est celui de la benzo-7,8 hydroxy-4, oxo-2, dihydro-1,2 quinoléine, provenant de l'α naphtylamine.

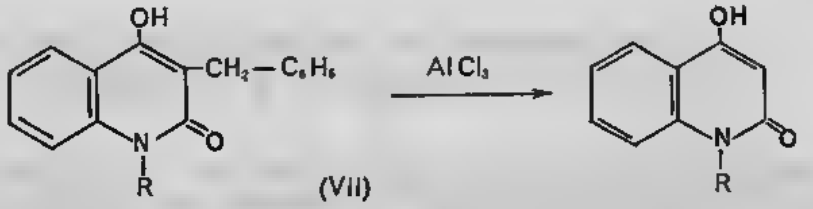


Les autres synthèses des dérivés de cette série nécessitent la mise en œuvre de procédés moins rapides que la simple condensation thermique et faisant appel généralement à des catalyseurs.

Ainsi en 1956, ZIEGLER et JUNEK réalisent la cyclisation du dianilide de l'acide malonique à l'aide du chlorure d'aluminium [*59*] :



En 1959, les mêmes auteurs ont généralisé leur procédé de débenzylation en position 3 de l'hétérocycle, antérieurement préconisé à la synthèse d'hydroxy-4 α pyrones, à la synthèse des hydroxy-4 quinoléines [*57*].



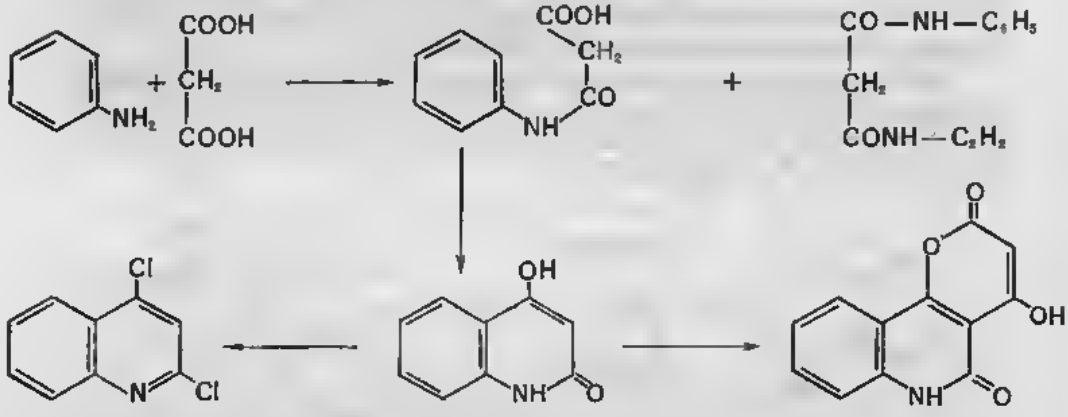
(VII)

Il suffit dans ce cas de préparer dans une première étape la benzyl-3, hydroxy-4 oxo-2, dihydro-1,2 quinoléine, puis de faire réagir le chlorure d'aluminium sur le dérivé benzylé VII, pour aboutir finalement à la substance non substituée en 3. Ce procédé, assez général, présente cependant les mêmes inconvénients que pour les α pyrones (voir chapitre II).

Une seule technique à notre connaissance permet de transformer rapidement les amines aromatiques en hydroxy-4, oxo-2 dihydro-1,2 quinoléines

Source : MNHN, Paris

non substituées en position 3. C'est celle de ZIEGLER et GELFERT consistant à opérer en présence d'acide malonique et de $POCl_3$ [*60*].



Cette méthode reprise par SHAH et BOSE (voir chapitre I), dans le cas des hydroxy-4 coumarines, a cependant elle aussi des inconvénients dus aux réactions secondaires qu'elle entraîne. Outre la difficulté que l'on a à purifier le produit principal, le rendement de l'opération demeure assez médiocre.

En examinant attentivement toutes ces méthodes d'obtention des hydroxy-4, oxo-2 dibydro-1,2 quinoléines non substituées en position 3, nous voyons que la condensation thermique des amines aromatiques avec les esters maloniques est la méthode la plus générale pour abontir à de tels composés. Cependant, les méthodes de ZIEGLER utilisant du chlorure d'aluminium ou de l'oxychlorure de phosphore sont des méthodes très brutales qui risquent parfois de donner lieu à des réactions secondaires importantes. C'est pourquoi nous nous sommes demandé dans quelle mesure le remplacement dans les condensations thermiques du malonate d'éthyle ordinaire par du phénylthiomalonate d'éthyle, permettrait d'apporter une nouvelle solution à ce problème.

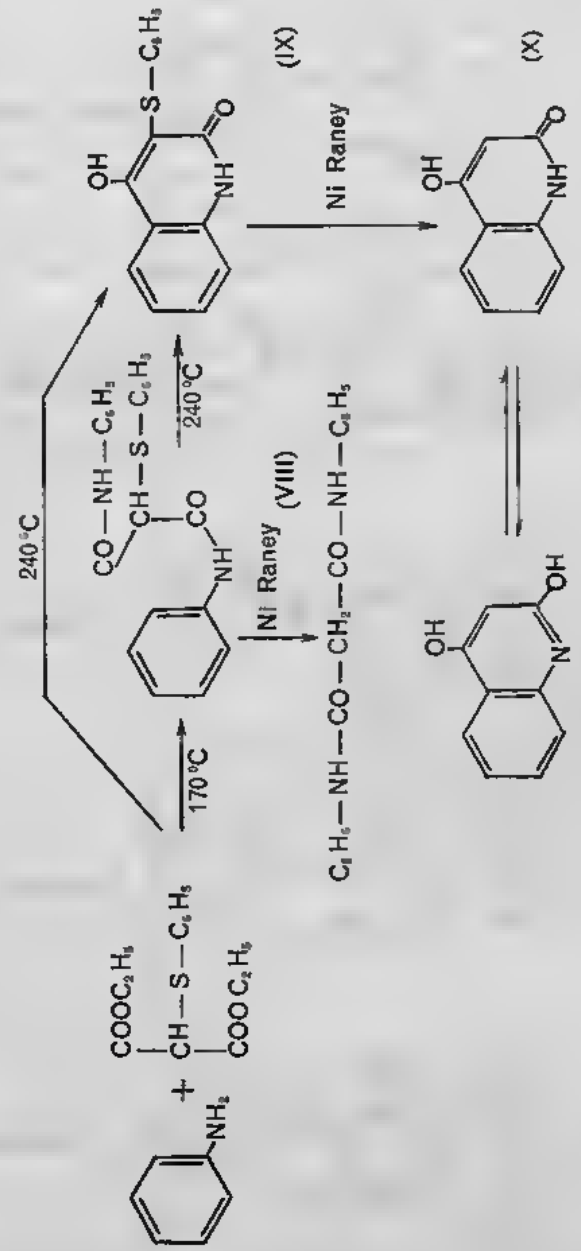
III. — CONDENSATION DU PHÉNYLTHIOMALONATE D'ÉTHYLE AVEC LES AMINES AROMATIQUES

Partant des résultats encourageants obtenus lors de la synthèse des dérivés α pyroniques, nous avons essayé de généraliser les techniques utilisées dans ce domaine, à la préparation des hydroxy-4, oxo-2, dihydro-1,2 quinoléines qui diffèrent des hydroxy-4 coumarines, en ce que l'atome d'oxygène en position 1 y est remplacé par un groupement NH.

Nous avons vu précédemment que cette réaction s'effectue en deux temps. Il se produit d'abord une amidification, suivie d'une cyclisation. Ainsi, par chauffage à 170 °C de deux molécules d'aniline avec une molécule de phénylthlomalonate d'étyle, on obtient en un quart d'heure et après refroidissement nn solide, insoluble dans la soude diluée. Afin d'en prouver la structure,

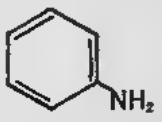
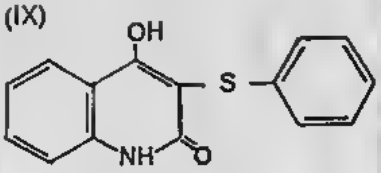
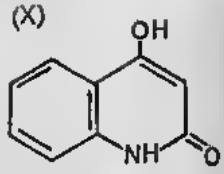
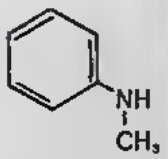
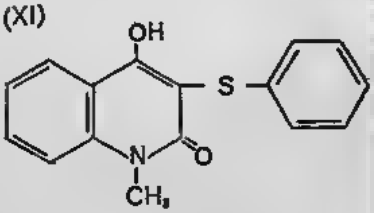
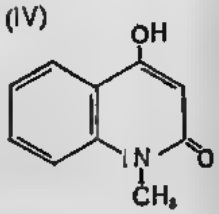
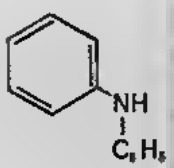
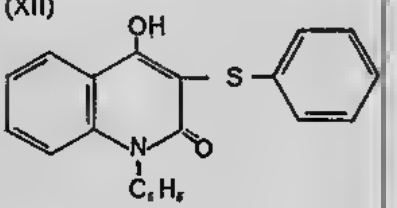
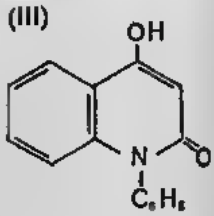
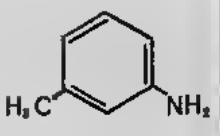
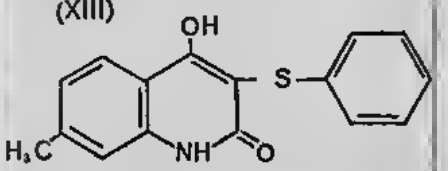
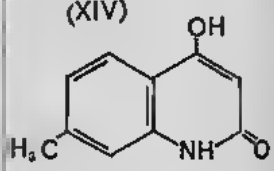
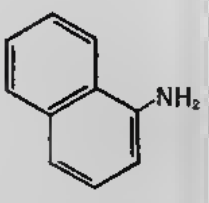
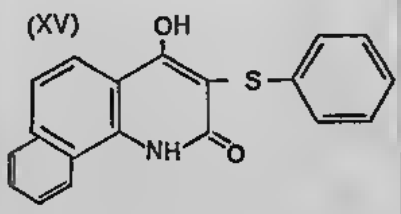
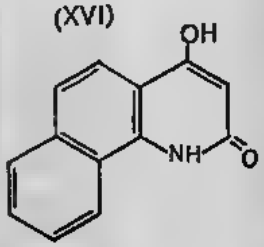
Source : MNHN, Paris

nous avons soumis ce corps à la désulfuration, dans l'éthanol, en présence de nickel de Raney. Le produit obtenu s'est révélé être identique à un échantillon de dianilide malonique (I R = H) obtenu par condensation de l'aniline avec le malonate d'éthyle. Il s'en suit qu'à 170 °C le phénylthiomalonate d'éthyle réagit sur l'aniline avec formation du dianilide de l'acide phénylthiomalonique (VIII).



Par chauffage à 230-240 °C, ce corps subit très aisément une cyclisation avec élimination d'une molécule d'aniline. On obtient alors un produit

Source : MNHN, Paris

AMINES	Rdt	Dihydro-1,2 quinoléines	Dérivé acétylé	Dihydro-1,2 quinoléines après désulfuration
	55 %	(IX) 	F = 247-248 °C	(X) 
	78 %	(XI) 	F = 175 °C	(IV) 
	81 %	(XII) 	F = 188 °C	(III) 
	61 %	(XIII) 	F = 274 °C	(XIV) 
	88 %	(XV) 	F = 180-181 °C	(XVI) 

Source : MNHN, Paris

soluble dans une solution aqueuse de hicarbonate de sodium à 5 %, et qui reprécipite par acidification par de l'acide chlorhydrique dilué. Ce produit de condensation subit très aisément l'hydrogénolyse, en présence de nickel de Raney, avec formation d'hydroxy-4, oxo-2 dihydro-1,2 quinoléine (X) tautomère de la dihydroxy-2,4 quinoléine (forme énolisée).

Dans ce cas la preuve de structure proposée a pu être apportée par identification avec un échantillon authentique préparé selon la technique de ERDMANN. Des techniques analogues permettent également d'accéder à toutes les hydroxy-4 oxo-2, dihydro-1,2 quinoléines, substituées sur l'azote ou sur le noyau A, ainsi qu'aux benzo-quinoléines.

Les résultats de ces condensations sont résumés dans le tableau, page 48. La désulfuration de toutes les phényl-thio-3, dihydro-1,2 quinoléines se fait dans les mêmes conditions que pour les phénylthio-3 coumarines. Le seul produit qui n'a pu être désulfuré dans l'eau est le dianilide de l'acide phénylthiomalonique (VIII) ce qui se comprend aisément vu l'insolubilité totale de ce produit. L'usage d'un solvant comme l'éthanol a donné de hons résultats.

Les dihydro-1,2 quinoléines ainsi synthétisées sont douées d'une activité semblable à celle des hydroxy-4 coumarines et aboutissent en particulier à des dérivés bis-méthyléniques qui sont des analogues du dicoumarol, et méritent de ce fait une attention particulière, en raison de leur éventuelle activité antivitaminique K (hémorragique).

Source : MNHN, Paris

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Phénylthiomalonodianilide $C_{21}H_{18}N_2O_2S$ (VIII).

9,3 g d'aniline fraîchement distillée et 13 g de phénylthiomalonate d'éthyle sont chauffés au bain métallique à 170-180 °C pendant un quart d'heure. Après refroidissement, il y a prise en masse. Le produit est recristallisé dans l'éthanol. On obtient 9,6 g d'un produit blanc qui fond à 205 °C. Rdt = 75 %.

Hydroxy-4, oxo-2, phényltio-3, dihydro-1, 2 quinoléine $C_{15}H_{11}NO_2S$ (IX).

4,65 g d'aniline et 13,6 g de pbényltbiomalonate d'étbyle sont cbauffés à 230-240 °C pendant deux beures. Après refroidissement la masse amorphe obtenue est dissoute dans une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 5 %. Cette solution est lavée à l'étber, puis acidifiée par HCl dilué. On obtient un précipité blanc jaunâtre qui, recristallisé dans l'acétone, se présente sous forme d'une poudre jaune fondant à 240-241 °C. Rdt = 55 %.

Analyse :	Calc. % :	C 66,91	H 4,12
	Tr. :	66,57	4,24

Ultraviolet : maximum à 225 mμ; épaulement à 268 mμ; minimum à 293 mμ.

Hydroxy-4, méthyl-1, oxo-2, phénylthio-3, dihydro-1, 2 quinoléine. $C_{16}H_{13}NO_2S$ (XI).

5,2 g de phénylthiomalonate d'éthyle et 2,1 g de N-méthyl aniline sont chauffés à 230-240 °C pendant une heure. Après refroidissement les cristaux formés sont lavés à l'éthanol, puis dissous dans le bicarbonate de sodium en solution aqueuse à 5 %. Après lavage à l'étber et acidification de la couche aqueuse par de l'acide chlorhydrique dilué, on obtient 4,50 g de produit blanc. Ce produit cristallise dans l'éthanol en petites aiguilles qui fondent à 238 °C. Rdt. = 78 %.

Analyse :	Calc. % :	C 67,81	H 4,63
	Tr. :	67,84	4,84

Ultraviolet : maximum à 226 mμ; épaulement à 275 mμ; minimum à 295 mμ.

DÉRIVÉ ACÉTYLÉ : $C_{18}H_{15}NO_3S$ F = 175 °C

Analyse :	Calc. % :	C 66,45	H 4,65
	Tr. :	66,50	4,90

Source : MNHN, Paris

Hydroxy-4, oxo-2, phényl-1, phénylthio-3, dihydro-1, 2 quinoléine. $C_{21}H_{15}NO_2S$ (XII).

8,45 g de diphénylamine et 13,6 g de phénylthiomalonate d'éthyle sont chauffés à 230-240 °C pendant une heure. Après refroidissement et purification habituelle on obtient un produit légèrement jaune qui, recristallisé dans l'éthanol, fond à 185 °C. Rdt = 81 %.

Analyse :	Calc. % :	C 73,03	H 4,38
	Tr. :	72,88	4,61

Ultraviolet : maximum à 225 mμ; épaulement à 256 mμ; minimum à 296 mμ.

DÉRIVÉ ACÉTYLÉ : $C_{23}H_{17}NO_3S$ F = 188 °C

Analyse :	Calc. % :	C 71,31	H 4,42
	Tr. :	71,49	4,62

Hydroxy-4, méthyl-7, oxo-2, phénylthio-3, dihydro-1, 2 quinoléine. $C_{16}H_{13}NO_2S$ (XIII).

5,2 g de phénylthiomalonate d'éthyle et 2,14 g de méta-toluidine sont chauffés à 220-230 °C pendant une heure. Après refroidissement les cristaux formés sont lavés à l'éther, puis purifiés de la manière habituelle. On obtient 3,5 g d'un produit blanc qui est recristallisé dans la pyridine. F = 287 °C (avec décomposition). Rdt = 61 %.

Analyse :	Calc. % :	C 67,84	H 4,63
	Tr. :	67,58	4,70

Ultraviolet : maximum à 227 mμ; minimum à 295 mμ.

DÉRIVÉ ACÉTYLÉ : $C_{18}H_{15}NO_3S$ F = 274 °C

Analyse :	Calc. % :	C 66,45	H 4,65
	Tr. :	66,03	4,95

Hydroxy-4, oxo-2, phénylthio-3, benzo-7, 8, dihydro-1, 2 quinoléine $C_{19}H_{13}NO_2S$ (XV).

7,1 g d'α naphtylamine et 13,6 g de phénylthiomalonate d'éthyle sont chauffés à 220-230 °C jusqu'à prise en masse. La condensation est alors arrêtée et la masse réactionnelle est dissoute dans une solution bouillante de carbonate de sodium. Après filtration et refroidissement cette solution est lavée à l'éther, puis acidifiée par de l'acide chlorhydrique dilué. On obtient avec un rendement de 88 % un produit légèrement rose que l'on recristallise dans l'éthanol, puis dans le mélange eau, acide acétique (1/1).

F = 308 °C

Source : MNHN, Paris

Analyse :	Calc. % :	C 71,47	H 4,10
	Tr. :	71,51	4,24

Ultraviolet : maximums à 237, 264, 275 mμ; minimums à 230, 251 et 270 mμ.

Dérivé acétylé : $C_{21}H_{15}NO_3S$ F = 180-181°C

Hydroxy-4′, phénylthio-3′, pyrono-(5′ 6′-3 4), méthyl-1, oxo-2, dihydro-1, 2 quinoléine $C_{19}H_{13}O_4NS$ (VI).

1,75 g d'hydroxy-4, méthyl-1, oxo-2, dihydro-1,2 quinoléine et 2,7 g de phénylthio-malonate d'éthyle sont chauffés au bain métallique à 230-240 °C pendant 90 minutes. Après refroidissement les cristaux formés sont lavés à l'éther, puis filtrés. On les redissout alors dans une solution aqueuse de bicarbonate de sodium qui est ensuite lavée à l'éther, puis reprécipitée par de l'acide chlorhydrique dilué. On obtient avec un rendement de 80 % un produit jaune qui, recristallisé dans l'éthanol, fond à 259 °C. Ce produit donne une coloration rouge avec le perchlorure ferrique indiquant la présence d'un groupement hydroxyle chélaté.

Analyse :	Calc. % :	C 64,96	H 3,73
	Tr. :	65,27	3,78

Dianilide de l'acide malonique $C_{15}H_{14}N_2O_2$ (I, R = H).

Par désulfuration du phénylthiomalonodianilide dans l'éthanol, au moyen du nickel de Raney, on obtient, après une heure de chauffage à reflux, le dianilide de l'acide malonique. Point de fusion du mélange avec un échantillon authentique, non abaissé. Spectres infra-rouges identiques.

Hydroxy-4, oxo-2, dihydro-1, 2 quinoléine $C_9H_7O_2N$ (X).

L'identification est faite avec un échantillon préparé à partir de l'acétyl anthranilate de méthyle selon Erdmann. Le point de fusion du mélange n'est pas abaissé et les spectres infra-rouges sont identiques.

Hydroxy-4, méthyl-1, oxo-2, dihydro-1, 2 quinoléine. $C_{10}H_9NO_2$ (IV)

Ce corps est recristallisé dans l'acide acétique. F = 274-275 °C.
Litt. = 255-258 °C, 264-265 °C (Ziegler) et 272 °C. (Voir spectre p. 54).

Analyse :	Calc. % :	C 68,56	H 5,18
	Tr. :	68,41	5,47

Source : MNHN, Paris

Hydroxy-4, oxo-2, phényl-1, dihydro-1, 2 quinoléine $C_{15}H_{11}NO_2$ (III).

Recristallisé dans l'éthanol on obtient de petites aiguilles blanches fondant à 296 °C. Point de fusion du mélange avec un échantillon authentique préparé selon ZIEGLER, non abaissé. Spectres infra-rouges identiques.

Analyse :			
Calc. % :	C 75,93	H 4,67
Tr. :	75,99	4,88

Hydroxy-4, méthyl-7, oxo-2, dihydro-1, 2 quinoléine $C_{10}H_9NO_2$ (XIV).

C'est un produit blanc qui, recristallisé dans l'acide acétique, fond à une température supérieure à 360 °C.

Analyse :			
Calc. % :	C 68,56	H 5,18
Tr. :	68,66	5,28

Hydroxy-4, oxo-2, benzo-7, 8, dihydro-1, 2 quinoléine $C_{13}H_9NO_2$ (XVI).

On le recristallise dans le mélange acide acétique/eau. On obtient de petits cristaux blancs fondant à 345 °C. Point de fusion du mélange avec un échantillon préparé selon BAUMGARTEN, non abaissé.

Hydroxy-4', pyrono-(5', 6'-3, 4), méthyl-1, oxo-2, dihydro-1, 2 quinoléine. $C_{15}H_9NO_4$ (V).

500 mg d'hydroxy-4', phénylthio-3', pyrono- (5'-6', 3-4) méthyl-1, oxo-2 dihydro-1,2 quinoléine sont dissous dans 30 cm³ d'acide acétique. On ajoute 5 cm³ d'acide phosphorique et 2 g d'iodure de potassium. Le mélange est chauffé au reflux pendant 5 minutes, puis on le jette sur de la glace (200 g). On obtient un produit légèrement jaune, que l'on lave avec un peu d'éther et que l'on recristallise dans le mélange acide acétique/eau. $F = 253$ °C. Point de fusion du mélange avec un échantillon préparé selon WALDMANN, non abaissé. Spectres infra-rouges identiques.

Analyse :			
Calc. % :	C 64,20	H 3,73
Tr. :	64,29	3,63

Condensation du malonate d'éthyle avec les amines aromatiques.

Hydroxy-4', pyrono-(5', 6'-3, 4), méthyl-1, oxo-2, dihydro-1, 2 quinoléine (V).

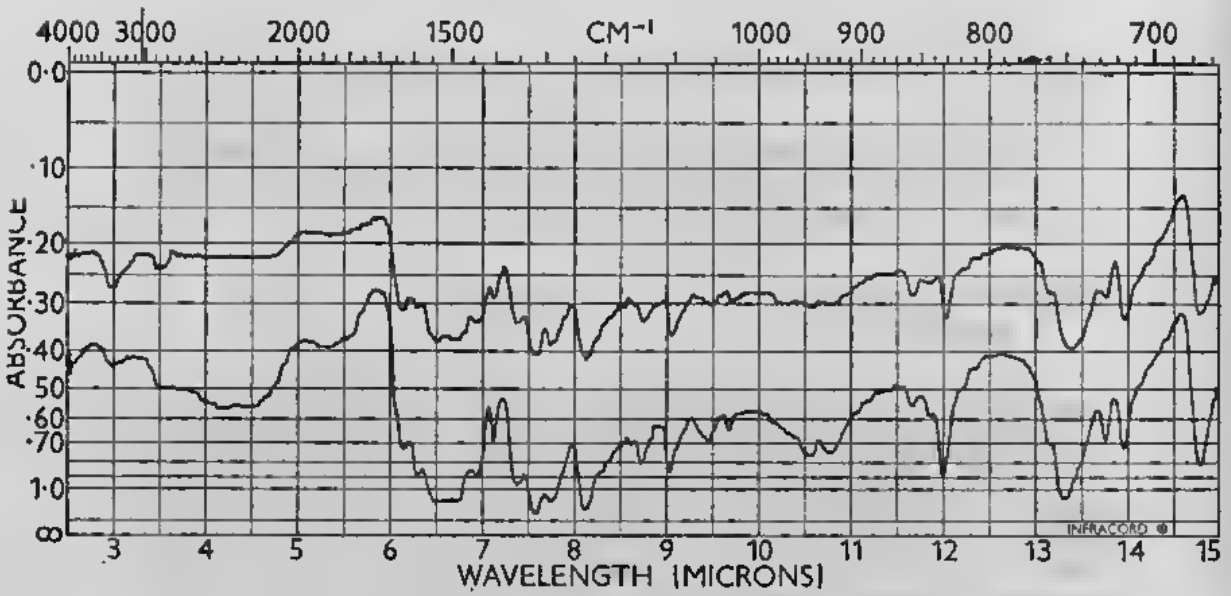
3,2 g de malonate d'éthyle et 2,1 g de N-méthyl aniline sont chauffés à 230-240 °C pendant une heure. Après refroidissement la masse cristalline

Source : MNHN, Paris

obtenue est dissoute dans une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 5 %. Cette solution est lavée à l'éther, puis acidifiée par de l'acide chlorhydrique dilué. On obtient un abondant précipité jaune qui, recristallisé dans le mélange méthanol/eau, fond à 253 °C. Point de fusion du mélange avec (V) non abaissé. Spectres infra-rouges identiques. Ce produit donne une coloration rouge avec le perchlorure ferrique en milieu alcoolique.

Hydroxy-4′, pyrono-(5′, 6′-3, 4), oxo-2, phényl-1, dihydro-1, 2 quinoléine.

3,2 g de malonate d'éthyle et 3,3 g de diphénylamine sont chauffés à 230-240 °C pendant une heure. Le produit obtenu est traité comme précédemment et recristallisé dans l'éthanol. F = 290-293°C. Coloration positive au perchlorure ferrique en milieu alcoolique.



1 — Spectre de l'hydroxy-4, méthyl-1, oxo-2, dihydro-1, 2 quinoléine (Ziegler)

2 — Spectre du composé IV

montrant leur identité.

Source : MNHN, Paris

CONCLUSIONS

L'emploi du phénylthiomalonate d'étbyle ouvre donc une voie nouvelle à la synthèse hétérocyclique, car il peut être considéré comme le premier exemple d'un malonate, capable de réagir en condensation thermique, malgré la présence d'une liaison carbone-soufre, au niveau de la jonction avec le substituant. En ce qui concerne sa syntbèse, nous avons réussi, en se servant de réactifs parfaitement anhydres, à simplifier la technique décrite dans la littérature.

Dans le premier chapitre nous avons pu réaliser la synthèse de phénylthio-3 coumarines, composés nouveaux, dont la structure a été établie par dégradation, au moyen du nickel de Raney, en hydroxy-4 coumarines non substituées en position 3. La condensation avec la résorcine nous a conduit à un dérivé dihydroxylé en 4 et 7, et non en 4 et 5 comme dans le cas du benzylmalonate d'éthyle. Les phénylthio-3 coumarines obtenues peuvent être oxydées en sulfoxydes et en sulfones, qui par coupure acide de la liaison lactonique, conduisent à des ortho-bydroxyacétophénones d'un type nouveau. L'obtention du citroptène a monté le grand intérêt des hydroxy-4 coumarines non substituées en position 3.

Dans le deuxième chapitre, nous avons voulu illustrer cette méthode, en synthétisant quelques produits naturels. Il nous a été possible d'obtenir l'hydroxy-4 paracotoïne et la yangonine. Cependant nous n'avons pu accéder à l'anibine, alcaloïde naturel, bien que nous ayons refait plusieurs fois la condensation, en modifiant la température et le temps de chauffage. Quant à l'hispidine, il faudra pour réaliser sa synthèse, trouver un moyen de protection réversible des deux groupements hydroxyles vicinaux, capable de résister à la condensation thermique. En effet, il nous a été impossible d'effectuer une déméthylation, et les groupements benzyloxy, dont la coupure ultérieure est aisée, n'ont pas supporté la température de 240 °C nécessaire pour que la condensation thermique s'effectue.

Les nouveaux composés que sont les phénylthio-3 α pyrones, nous ont permis de remarquer que les rendements de leur désulfuration étaient en rapport étroit avec leur structure. Un groupement méthoxyle ou dioxyméthylène, greffé sur le noyau phényle en position 6 de l'hétérocycle semble favoriser le clivage de la liaison carbone-soufre. Dans les autres cas on obtient un mélange difficile à purifier et il nous a fallu, notamment pour synthétiser la yangonine, trouver une autre méthode de coupure plus efficace que l'emploi du nickel de Raney. L'iodure de potassium en milieu acide constitue un nouvel agent de désulfuration et nous a donné de bons résultats. Le mécanisme que nous avons proposé est celui de la coupure des éthers oxydes par les hydracides.

Source : MNHN, Paris

Dans le troisième chapitre nous avons généralisé la méthode, à la synthèse d'hydroxy-4, oxo-2, phénylthio-3 dihydro-1,2 quinoléines. Leur désulfuration s'est réalisée de la même manière que celle des coumarines, et les composés obtenus nous ont permis d'élucider la structure des produits de condensation du malonate d'éthyle avec les amines aromatiques. En effet les corps synthétisés par BAUMGARTEN et WALDMANN ne sont pas des des hydroxy-4, oxo-2, dihydro-1,2 quinoléines, mais des pyrono-quinoléines. La preuve de cette structure a été la synthèse univoque, par la méthode au phénylthiomalonate d'éthyle.

Source : MNHN, Paris

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

[1] R. Anschutz, *Ber.*, *36*, 465 (1903); *Ann.*, *367*, 169 (1909); *Ann.*, *368*, 23 (1910); *Ann.*, *379*, 336 (1911).

[2] C. Mentzer, P. Meunier, J. Lecoq et D. Billet, *Bull. Soc. Chim.*, *12*, 430 (1945).

[3] H. Pauly et K. Lockemann, *Ber.*, *48*, 28 (1915).

[4] C. Mentzer et P. Meunier, *Bull. Soc. Chim.*, *10*, 356 (1943).

[5] M. A. Stahmann, I. Wolff et K. P. Link, *J. Am. Chem. Soc.*, *65*, 2285 (1943).

[6] J. Boyd, A. Robertson et W. B. Whalley, *J. Chem. Soc.*, 174 (1948); *Brit.*, 605999 (1948) et 705316 (1954); *U. S.*, 2.449162 (1948).

[7] K. Hoesch, *Ber.*, *48*, 1122 (1915).

[8] A. Sonn, *Ber.*, *50*, 1292 (1917).

[9] J. F. Garden, N. F.Hayes et R. H. Thomson, *J. Chem. Soc.*, 3315 (1956).

[10] V. R. Shah, J. L. Bose et R. C. Shah, *J. Org. Chem.*, *26*, 667 (1960).

[11] G. Urbain et C. Mentzer, *Bull. Soc. Chim.*, *11*, 171 (1944).

[12] P. Vercier, D. Molho et C. Mentzer, *Bull. Soc. Chim.*, *17*, 1248 (1950).

[13] E. Ziegler et H. Junek, *Monatsh. Chem.*, *89*, 673 et 737 (1958).

[14] G. Kersaint, C. Goetschel et C. Mentzer, *Bull. Soc. Chim.* 1966 (1963).

[15] B. B. Dey, *J. Chem. Soc. 107*, 1610 et 1632 (1915).

[16] E. Zieglhr et H. Junek, *Monatsch. Chem.*, *89*, 323 (1958).

[17] J. Bougault, E. Cattelain et P. Chaerier, *Bull. Soc. Chim.*, 781 (1940).

[18] A. Lefeuvre et C. Mentzer, *C. R. Acad. Sci.*, *255*, 2611 (1962).

[19] M. Sy, N. P. Buu-Hoi et N. D. Xuong, *J. Chem. Soc.*, 1975 (1954); *C. R. Acod. Sci.*, *239*, 1224 et 1813 (1954).

[20] G. M. Badger, H. J. Rodda et W. F. Sasse, *J. Chem. Soc.*, 4162 (1954).

[21] D. Molho, communication personnelle.

[22] E. Ziegler, H. Juner et E. Nolken, *Monatsch. Chem.*, *90*, 206 (1959).

[23] C. Deschamps-Vallet, Thèse Lyon (1963).

[24] P. Vercier, D. Molho et C. Mentzer, *Bull. Soc. Chim.*, 1248 (1950).

[25] P. Vercier, Thèse Lyon (1952).

[26] Hauptmann, Walter et Marino, *J. Am. Chem. Soc.*, *80*, 5832 (1958).

[27] G. M. Badger et W. H. F. Sasse, *J. Chem. Soc.*, 3862 (1957).

[28] M. C. Gerphagon, Thèse Lyon (1962).

[29] R. Anschutz et Coll., *Ann. 367*, 169-263, *368*, 23-52 (1909).

[30] C. Mentzer, Thèse Paris (1947).

[31] F. Feist, *Ann. Chem.*, *257*, 253 (1890).

[32] Vogel, *Practical Organic Chemistry*, Longmans, Londres (1956).

[33] E. H. Huntress et R. T. Olsen, *J. Am. Chem. Soc.*, *70*, 2856 (1948).

[34] M. A. Stahmann, C. F. Huebner et K. P. Link, *J. biol. Chem.*, *138*, 513 (1941).

[35] J. F. Garden, N. F. Hayes et R. H. Thomson, *J. Chem. Soc.*, 3315 (1956).

[36] G. G. Badcdok, F. M. Déan, Alexander Roeertson, W. B. Whalley, *J. Chem. Soc.*, 903 (1950).

Source : MNHN, Paris

[37] E. Ziegler et H. Junek, *Monatsch. Chem.*, 673 (1958).
[38] V. Georgian, R. Harisson et N. Gubisch, *J. Am. Chem. Soc.*, 5834 (1959).
[39] F. W. Shipley, *J. Chem. Soc.*, 3562 (1955).
[40] D. P. Harnish et D. S. Tarbell, *J. Am. Chem. Soc.*, 4123 (1948).
[41] W. B. Mors, O. R. Gottlieb et C. Djerassi, *J. A. C. S.*, 4507 (1957).
[42] E. Ziegler et H. Junek, *Monatsch. Chem.*, 323 (1958).
[43] W. J. Gensler et J. E. Stouffer, *J. Org. Chem.*, 909 (1958).
[44] D. C. Ayres et R. C. Denney, *J. Chem. Soc.*, 4506 (1961).
[45] M. Julia et C. Binet du Jassonneix, *C. R. Acad. Sci.*, *253*, 872 (1961).
[46] A. Resplandy, *Bull. Soc. Chim.*, 1332 (1962) et *C. R. Acad. Sci.*, *253*, 1064 (1961).
[47] F. Dallaker et R. Binsack, *Monatsch. Chem.*, 492 (1961).
[48] J. D. Bu'Lock et H. G. Smith, *Experientia*, *17*, 553 (1961); R. L. Edwards, D. G. Lewis et D. V. Wilson, *J. Chem. Soc.*, 4995 (1961).
[49] F. Werny et R. Hansel, *Naturwissenschaften*, 355 (1963).
[50] Vogel, *Practical Organic Chemistry*, 716, Longmans, Londres (1956).
[51] J. Jurd, *J. Org. Chem.*, *27*, 872 (1962).
[52] H. Erdmann, *Ber.*, *32*, 3570 (1899).
[53] M. Boetius, E. Carstens et C. Meyer, *C. Abs.*, 11415 h (1959).
[54] Brevet, D. R. P., 287803, C. (1915) II, 1034, Frdl. *12*, 153.
[55] P. Baumgarten et W. Kargel, *Ber.*, 832 (1927).
[56] P. Baumgarten et M. Riedel, *Ber.* *75*, 984 (1942).
[57] E. Ziegler et H. Junek, *Monatsch. Chem.*, 762 (1959).
[58] H. Waldmann, *J. Prakt. Chem.* (2), *147*, 321 (1937).
[59] E. Ziegler et H. Junek, *Monatsch. Chem.*, 503 (1956).
[60] E. Ziegler et K. Gelfert, *Monatsch. Chem.*, 822 (1959).

Source : MNHN, Paris

Achevé d'imprimer le 20 Septembre 1966.

Printed in France. *Le Directeur-Gérant:* Professeur Chabaud.

58429. — Imp. Lahure, 9, rue de Fleurus, Paris (6e).
Dépôt légal : 4e trimestre 1966.

Source : MNHN, Paris

Source : MNHN, Paris

Source : MNHN, Paris

Source : MNHN, Paris

Source : MNHN, Paris

Source : MNHN, Paris

Les Mémoires du Muséum National d'Histoire naturelle paraissent sans périodicité fixe. Chaque volume est formé d'un nombre variable de fascicules, publiés isolément et ne contenant qu'un seul mémoire.

Les auteurs reçoivent 50 tirages à part de leurs travaux, brochés et sous couverture. Ils s'engagent à ne pas les mettre dans le commerce.

Les fascicules sont en vente aux *Editions du Muséum National d'Histoire naturelle,* 38, rue Geoffroy-Saint-Hilaire, Paris (5e).

Compte chèque postal : PARIS 9062-62.

ÉOITIONS DU MUSÉUM NATIONAL O'HISTOIRE NATURELLE

38, rue Geoffroy-Saint-Hilaire, Paris

Archives du Muséum National d'Histoire naturelle (commencées en 1802 comme *Annales du Muséum National d'Histoire naturelle*). Un volume in-4° par an.

Bulletin du Muséum National d'Histoire naturelle (commencé en 1895) Un volume in-8° par an.

Mémoires du Muséum National d'Histoire naturelle, nouvelle série (commencée en 1936) In-8°, sans périodicité fixe.

Publications du Muséum National d'Histoire naturelle (sans périodicité fixe). Paraît par fascicules in-8°.

Revue française d'Entomologie (Directeur : Dr R Jeannel, laboratoire d'Entomologie). Paraît depuis 1934; in-8°.

Adansonia (commencées en 1909 comme *Natulae systematicae*) (Directeurs : MM H Humbert et A. Aubréville, laboratoire de Phanérogamie) Paraît depuis 1909, in-8°, sans périodicité fixe.

Index seminum in Hortis Musei parisiensis collectorum (Service de Culture . Paraît depuis 1822. Echange.

Journal d'Agriculture tropicale et de Botanique appliquée. (Secrétaires : MM. J.-F. Leroy et J. Carayon.) Paraît depuis 1954.

Revue Algologique (Directeurs : MM. R. Lami et P. Bourrelly, laboratoire de Cryptogamie). Paraît depuis 1924; in-8°.

Revue Bryologique et Lichénologique (Directeur : Mme Allorge, laboratoire de Cryptogamie). Paraît depuis 1874; in-8°.

Revue de Mycologie, anciennement *Annales de Cryptogamie exotique* (Directeur : M. R. Heim). Paraît depuis 1928; in-8°.

Mammalia (Directeur : M. J. Dorst, laboratoire de Mammalogie). Paraît depuis 1936; in-8°.

Bulletin du Laboratoire maritime du Muséum National d'Histoire naturelle, Dinard (Directeur : M. R. Heim). Paraît depuis 1928; in-8°.

Travaux du Laboratoire de « La Jaysinia » (Directeur : M. H. Humbert, laboratoire de Phanérogamie). Paraît par fascicules in-8°.